

CARLOS EDUARDO ARENALES GARCÍA

Avaliação Clínico-Patológica das Valvas Excisadas Cirurgicamente na Cardiopatia Reumática

Tese apresentada na conclusão do Curso
de Pós-Graduação em Cardiologia, em nível
de Mestrado, da Universidade Federal do
Paraná.

CURITIBA

1990

A meus pais

Carlos e Maria Rebeca

A G R A D E C I M E N T O S

À Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Programa de Estudantes-Convênio de Pós-Graduação (PEC/PG) e aos seus funcionários, pela orientação, facilidades, ajuda e Bolsa de Estudos concedidas, que tornaram possível a realização deste curso e deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Gastão Pereira da Cunha, inspirador deste trabalho, pela orientação e ensinamentos recebidos, que terão estimulante influência na minha vida profissional.

Ao Prof. Dr. Paulo Franco de Oliveira, atual Coordenador dos Cursos de Pós-Graduação em Cardiologia da Universidade Federal do Paraná, pela revisão da parte clínica deste trabalho, pelo apoio irrestrito e pela continuação da tarefa de terminar minha formação no curso.

Ao Prof. Dr. Affonso Coelho, por ter acompanhado e orientado de maneira decisiva e paciente este estudo, ao Prof. Dr. Sarnito W. Rocha, pela sua gentileza e ajuda na revisão do material radiográfico.

Às funcionárias da Biblioteca do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelas facilidades outorgadas na obtenção dos artigos consultados e pela revisão da construção das Referências Bibliográficas.

Aos funcionários do Arquivo Geral do Hospital de Clínicas, pela sua colaboração e pelo entusiasmo manifestado na busca dos prontuários que permitiram o levantamento dos dados clínicos.

Às funcionárias do Arquivo do Serviço de Anatomia Patológica e, em especial, à **Sra. Marcia Regina B. Carsten**, pela seleção, preparação e facilitação do material requerido.

À **Profª Zélia Milléo Pavão**, pela ajuda incondicional na parte estatística do trabalho, e à **Srta. Salete Pelanda**, que trabalhou com dedicação total e aportou valiosas sugestões na análise estatística dos resultados.

Às **Srtas. Vera Lucia G. Ribeiro e Elisa do Carmo Vaskevicius**, secretárias do nosso Curso, pela presteza no atendimento, pela amabilidade e pela datilografia da Tese.

Aos professores do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia da Universidade Federal do Paraná, por terem contribuído com a minha formação.

À **Profª Vera Lucia Anunciação Costa**, pela revisão deste trabalho.

S U M Á R I O

INTRODUÇÃO	01
CAPÍTULO I - REVISÃO DA LITERATURA	03
EPIDEMIOLOGIA	04
FATORES DETERMINANTES NA INCIDÊNCIA DA FEBRE REUMÁTICA	06
ETIOLOGIA	07
ETIOPATOGENIA	08
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	11
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	33
ERROS MAIS FREQUENTES NO DIAGNÓSTICO	33
FEBRE REUMÁTICA NO ADULTO	34
ANATOMIA PATOLÓGICA	36
CAPÍTULO II - MATERIAL E MÉTODOS	51
CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA O DIAGNÓSTICO DE FEBRE REUMÁTICA	53
CRITÉRIOS PATOLÓGICOS	54
TESTES ESTATÍSTICOS EMPREGADOS	56
CAPÍTULO III- RESULTADOS	58
PRESENÇA DE FEBRE REUMÁTICA CLÍNICA E PATOLÓGI- CA	59
ALTERAÇÕES ANÁTOMO-PATOLÓGICAS	65
CAPÍTULO IV - DISCUSSÃO	76
 CONCLUSÕES	88
 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91

LISTA DE TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS

FIGURA 1	- Patogênese proposta para febre reumática segundo DOS REIS e BARCINSKI (modificado e adaptado de REDDY)	10
TABELA 1	- Critérios de Jones (revisados) para guia no diagnóstico de febre reumática aguda	15
TABELA 2	- O nódulo de Aschoff (na fase granulomatosa: características histológicas)	56
TABELA 3	- Distribuição, por idade e sexo, de 133 pacientes submetidos à troca valvar por cardiopatia reumática	59
TABELA 4	- Distribuição das manifestações clínica e patológica de febre reumática	60
TABELA 5	- Diferenças entre as proporções das manifestações clínica e patológica de febre reumática	60
TABELA 6	- Ocorrência de critérios clínicos e laboratoriais de febre reumática e sua distribuição nos pacientes com e sem nódulo de Aschoff	61
TABELA 7	- Presença de nódulo de Aschoff em valvas cardíacas em relação à duração e severidade de deterioração cardíaca pré-operatória.	63
GRÁFICO 1	- Grupos clínicos	64
TABELA 8	- Distribuição do nódulo de Aschoff por idade	65
TABELA 9	- Características macroscópicas em 18 biópsias de aurícula	66

TABELA 10 -	Características macroscópicas ao nível de folhetos em 114 valvas mitrais, 3 tricúspides e 44 aórticas	67
TABELA 11 -	Características macroscópicas ao nível de cordoalhas em 114 valvas mitrais e 3 tricúspides	68
TABELA 12 -	Características macroscópicas ao nível de músculo papilar em 114 valvas mitrais e 3 tricúspides	69
TABELA 13 -	Características microscópicas em 18 biópsias de aurícula	71
TABELA 14 -	Características microscópicas nos folhetos de 114 valvas mitrais, 3 tricúspides e 44 aórticas	72
TABELA 15 -	Características microscópicas nas cordoalhas e músculo papilar de 114 valvas mitrais e 3 tricúspides	73
TABELA 16 -	Frequência do nódulo de Aschoff de 24 pacientes nas diferentes localizações em 114 valvas mitrais e em 44 valvas - aórticas	75

RESUMO

Estudaram-se as valvas cardíacas e biópsias de aurícula provenientes de 133 pacientes submetidos à troca valvar por cardiopatia reumática severa, durante o período de 1968 a 1987. Foram procurados nos prontuários médicos a existência de critérios de Jones (modificados e revisados) desde três meses antes da data da cirurgia, e o tempo de início e progressão dos sintomas de descompensação cardíaca antes do procedimento cirúrgico. O diagnóstico patológico de febre reumática foi determinado pela presença de nódulo de Aschoff (NA).

Somente 2 casos (1,5%) preencheram critérios de Jones para o diagnóstico de FR e não foi observado nódulo de Aschoff em nenhuma das biópsias de aurícula. A presença do nódulo de Aschoff nas valvas cardíacas foi determinada em 24 casos (18%), evidenciando que a atividade reumática costuma ser sub-clínica ou de difícil reconhecimento, e o nódulo de Aschoff parece relacionar-se melhor à insuficiência cardíaca do que aos critérios clínicos classicamente aceitos de febre reumática.

Ressalta-se a importância de manter a profilaxia secundária em todo paciente que apresenta febre reumática aguda e/ou cardiopatia reumática estabelecida, com a finalidade de evitar o agravamento das lesões valvares pré-existent e da função miocárdica, em caso de haver nova infecção por um estreptococo reumatogênico beta-hemolítico do grupo A.

SUMMARY

The cardiac valves and atrial appendages removed from 133 patients during valvar replacement for severe rheumatic heart disease from 1968 to 1987 were studied. The medical records were searched for the presence of Jones criteria (modified and revised) since three months before the surgical procedure and the time of progression of cardiac symptoms before the surgical procedure. The pathological diagnosis of rheumatic fever was done by the presence of Aschoff bodies.

Only two cases (1,5%) filled the Jones criteria for the diagnosis of rheumatic fever and Aschoff bodies were not seen in the atrial appendages. Aschoff bodies were present in the cardiac valves of 24 cases (18%) showing that rheumatic activity is sub-clinical or difficult to recognize. The Aschoff body seems to correlate better with cardiac failure than the classically accepted clinical criteria for rheumatic fever.

Emphasis is given to the importance of maintaining the secondary prophylaxis in every patient with acute rheumatic fever and/or established heart disease in order to avoid the deterioration of pre-existent valvar lesion or myocardial function in the case of a rheumatogenic group A hemolytic streptococcus new infection.

INTRODUÇÃO

A febre reumática (FR) constitui-se, ainda hoje, importante problema de Saúde Pública nos grupos etários jovens, especialmente nos países sub-desenvolvidos, ocasionando graves sequelas e severas limitações pela sua evolução natural e gerando elevados gastos e restrições no seu tratamento ulterior. Consequentemente, a melhor forma para sua abordagem é a prevenção nos grupos sócio-economicamente suscetíveis a ela.

No presente estudo, foi feito um levantamento dos casos operados por lesão valvar reumática de 1968 até 1987, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Os objetivos propostos foram:

Analisar as características clínicas e laboratoriais dos pacientes (segundo *critérios de Jones* modificados e revisados) desde três meses antes da cirurgia, correlacionando-as com os achados anátomo-patológicos do material cirúrgico, a fim de determinar o grau de correspondência entre atividade reumática clínica e patológica; contribuir na prevenção da febre reumática, com o fornecimento dos dados obtidos neste trabalho; estimular o interesse pelo estudo das doenças preveníveis, típicas do atual estado sócio-econômico de nosso meio.

O comportamento das manifestações de insuficiência cardíaca em relação ao seu início antes da cirurgia, com a presença da lesão patognomônica da FR, o *nódulo de Aschoff*, também foi analisado.

CAPÍTULO I
REVISÃO DA LITERATURA

A febre reumática (FR) é freqüentemente classificada no grupo das doenças difusas do tecido conjuntivo, por seu comprometimento anatômico distintivo, ao nível das fibrilas colágenas e da substância fundamental do tecido conjuntivo, especialmente no coração ¹⁰⁰. Representa complicação tardia de infecção faríngea pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A de Lancefield.

É durante o surto agudo que, dependendo do grau de gravidade da cardite, um paciente pode evoluir até a morte em poucos dias. Mais comumente, o acometimento reumático leva à fibrose das valvas cardíacas, constituindo-se a cardiopatia reumática com os seus efeitos invalidantes que acompanham o curso clínico.

EPIDEMIOLOGIA:

Desde o início deste século, vem se constatando o evidente declínio da FR na Europa Ocidental, Estados Unidos ^{5,14,50,66} e, mais recentemente, em países que são já desenvolvidos, como o Japão ⁶² -antes mesmo do advento dos antibióticos ⁵⁰.

A situação é diferente em países do subcontinente indiano, sudeste da Ásia, nações árabes, Latinoamérica e certas áreas da África - o chamado "terceiro mundo" - onde prevalecem a pobreza, a higiene precária, a subnutrição e a habitação inadequada com aglomeração e promiscuidade ^{72,117}. Também a falta de atendimento médico qualificado em áreas rurais e bairros pobres nos centros urbanos-onde existe ignorância e tendência a confiar em tratamentos mais simples, como homeopatia ou charlatanismo ³ - propicia alta incidência de FR e prevalência de cardiopatia reumática (CR).

O fato de haver declínio da FR em condições sócio-econômicas favoráveis não está absolutamente determinado, pois a faringite por estreptococo do grupo A ainda é comum nas populações nas quais a FR já é rara ⁵⁰.

Além disso, foi observado por BLAND diminuição da severidade da FR, considerando que a cardite vem se tornando mais benigna, gradual e progressivamente, no decorrer do tempo ¹⁸.

Para explicar estes fatos, ainda que de modo especulativo, têm sido sugeridas mudanças na prevalência dos tipos reumatogênicos de estreptococos e diminuição de sua virulência, assim como a presença de uma nova geração de hóspedes mais resistentes ^{14,18}.

Sem considerar as condições sócio-econômicas que sejam próprias de uma determinada região ou país, é inegável que as medidas profiláticas (tratamento anti-bacteriano da estreptococia contra a FR são capazes de diminuir significativamente sua incidência, como foi inicialmente descrito por WANNAMAKER e DENNY ¹¹⁵. Essas medidas originaram a elaboração de programas que visavam facilitar o acesso da população à atenção médica e o tratamento adequado da faringite estreptocócica ^{50,63,71,76}.

Em 1970, resultados interessantes e impressionantes foram obtidos com o uso amplo de penicilina benzatínica em toda criança acima de três anos de idade com infecção respiratória superior e sem cultura feita, nos centros de atenção primários da Costa Rica - onde foi reduzido o número de internamentos por FR do Hospital Infantil de 100 a 6 por ano, em 1981 ⁷³.

Apesar do declínio da FR, a cardiopatia reumática ainda é a causa principal de morte nas doenças cardíacas no grupo de 5-24 anos de idade em muitas partes do mundo, constituindo um grave problema de Saúde Pública, especialmente nos países em desenvolvimento ^{3,50,71}, onde se estima uma incidência de 15 a 20 milhões de casos novos por ano ¹¹⁹. Entretanto, em algumas regiões dos Estados Unidos a FR está ressurgindo ¹⁰⁹, indicando que não é prudente abandonar as normas de profilaxia já estabelecidas ³⁷. Na América Latina, com uma população estimada em 400 milhões de habitantes e considerando-se a incidência e a história natural da FR-caberia esperar 48.000 cirurgias cardíacas por ano, devidas à cardiopatia reumática crônica ².

Fatores determinantes na incidência da Febre Reumática

FATORES DO ESTREPTOCOCO:

Quantitativamente, tem se achado estreptococo b-hemolítico isolado em pacientes ambulatoriais com faringite, caracterizado por relativas baixas percentagens do grupo A e cepas M-tipáveis, com respostas imunes fracas. Qualitativamente, os estreptococos da garganta correspondem a sorotipos M e T, geralmente associados a infecções da pele - mais do que à faringite - o que significa que as cepas da piodermite não se relacionam à FR ¹⁵.

FATORES DO HOSPEDEIRO:

A FR, assim como a faringite estreptocócica, ocorre mais freqüentemente em crianças em idade escolar (5 a 15 anos). Nas populações características dos países subdesenvolvidos, geralmente 1/3 das pessoas estão nessa faixa ¹. É estimado que, em populações pediátricas,

40% das infecções estreptocócicas acontecem no grupo de 2 a 6 anos de idade, sugerindo que a infecção repetida e a sensibilização do hospedeiro são pré-requisitos para o desenvolvimento de FR¹⁰⁰. Não existem diferenças relevantes no referente a sexo, raça ou grupo étnico.

Susceptibilidade adquirida: somente pequena percentagem de pacientes desenvolvem FR (1-3%), mesmo com as faringites mais virulentas, o que dá uma idéia de predisposição. Após adquirida, o acometimento da FR é muito maior do que na população geral. A proporção de recorrência por infecção estreptocócica, de 50% durante o primeiro ano, após o surto inicial, diminui marcadamente após 4 ou 5 anos^{104,105}.

Fatores genéticos: A persistência de altas recorrências de FR, em pacientes que já tiveram esta doença, sugere alguma participação genética, e tem sido aventado o conceito de indivíduo geneticamente predisposto^{9,93,119}.

ETIOLOGIA:

A evidência de que o estreptococo b-hemolítico do grupo A é o agente responsável na produção do surto inicial e das recorrências da FR é somente indireta, pois não pode ser recuperado das lesões reumáticas e não tem sido demonstrado um modelo experimental satisfatório da doença⁹⁸. A evidência clínica nem sempre é disponível, já que um terço dos doentes reumáticos não relatam antecedentes de faringite. A evidência epidemiológica relaciona-se diretamente com a incidência e severidade próprias das infecções estreptocócicas de uma população. A evidência que mais se relaciona com o desenvolvimento da FR é a

imunológica, sem dúvida, pois tanto no primeiro surto como nas recorrências existe uma resposta de anticorpos contra o estreptococo, sendo o incremento dos valores séricos respectivos - entre a fase aguda da faringite e a fase de convalescença - o que melhor indica a possível ocorrência de FR⁹⁸, mesmo em infecções assintomáticas⁴⁵. A evidência profilática é demonstrada pela queda violenta da incidência e recorrência da FR com o uso de penicilinoterapia e de quimioprofilaxia continuada contra a infecção estreptocócica, embora ainda possam existir recorrências, mesmo com tratamentos bem feitos⁴⁵.

Tem sido sugerida a participação de diferentes viroses, especialmente *virus coxsackie*, na produção da cardiopatia reumática crônica²² e a existência prévia de virose aumentaria a aderência do estreptococo⁸⁷.

ETIOPA TOGENIA:

Apesar de existirem evidências importantes que sugerem um mecanismo imunológico no desenvolvimento da FR, a maneira como isto ocorre não está clara até hoje. Muitos pesquisadores apóiam o conceito de que a patogenia da doença está relacionada a uma resposta imune exagerada num hospedeiro suscetível a um ou mais antígenos do estreptococo do grupo A, durante a infecção com este microorganismo, e que este processo reumático agudo origina-se da interação entre estes antígenos e anticorpos formados pelo hospedeiro^{9,42,60,93,119}.

MODELO DA PATOGÊNESE DA FR (proposto por DOS REIS e BARCISNKI)

Em 1980, DOS REIS e BARCINSKI propuseram um modelo originalmente teórico⁴², apresentando pouco depois evidência ex-

perimental em ratos⁴³. Eles sugeriram que os macrófagos possuem uma função apresentadora do antígeno, geneticamente controlada (vide Figura 1). Os antígenos determinantes em cepas de estreptococo b-hemolítico causadoras de FR são selecionados pelos macrófagos, através de moléculas codificadas dentro do complexo maior de histocompatibilidade (MHC)* e, então, apresentados aos linfócitos T. Os macrófagos com um genótipo susceptível são capazes de selecionar determinantes semelhantes a estruturas cardíacas entre os diferentes tipos de antígenos do estreptococo, para apresentar ao linfócito T. A reação cruzada entre os determinantes selecionados e o tecido cardíaco gera clones de células T autoreativas. A autoimunidade se desenvolverá se a apresentação do determinante antigênico relevante coincidir com uma alteração na regulação da produção das células T.

É interessante observar a presença de linfócitos próximos das lesões características da FR: a maioria destes linfócitos são do tipo T4 auxiliador(Helper) e estão junto a fibroblastos e fibras de colágeno. Este fato seria o responsável pela fibrose e deformidade das valvas cardíacas⁸⁰. HUSBY et al. encontraram 90% de células T4 e 10% de células T8 nos infiltrados de linfócitos próximos dos nódulos de Aschoff, numa paciente que foi a óbito por miocardite reumática aguda⁵⁹.

*GREGERSEN, P.K. Biology of disease. HLA class II polymorphism: implications for genetic susceptibility to autoimmune disease. Lab.Invest., Baltimore, v.61, n.1, p.5-19, July 1989.

Marcadores genéticos:-

Em 1979, Patarroyo et al. (*) relataram a existência de um aloantígeno, originalmente chamado 883, presente na superfície dos linfócitos B em 72% de um grupo de pacientes portadores de FR, e que não estava associado a nenhum antígeno HLA. Mais recentemente, os estudos estão concentrados no exame de anticorpos monoclonais produzidos por ratos imunizados com células B de pacientes reumáticos. Zabriskie relatou o anticorpo monoclonal chamado D8/17 (**), que identifica um marcador presente nas células B na totalidade dos pacientes com acometimento reumático. Este antígeno não se associou a nenhum haplotipo HLA conhecido e parece herdar-se de maneira autossômica recessiva. O uso deste anticorpo teria importantes implicações no diagnóstico e tratamento futuros da FR.

* PATARROYO, M.E.; WINCHESTER, R.J.; VEJERANO, A.; GIBOFISKY, A.; CHALEM, F.; ZABRISKIE, J.B.; KUNKEE, H.G. Association of a B-cell alloantigen with susceptibility to rheumatic fever. NATURE, London, v. 278, n. 5700, p. 173-174, Mar. 1979.

** ZABRISKIE, J.B. Rheumatic fever: a model to microbial mimicry and autoimmunity. In: INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST RHEUMATISM CONGRESS OF RHEUMATOLOGY (17 : 1989: Rio de Janeiro).

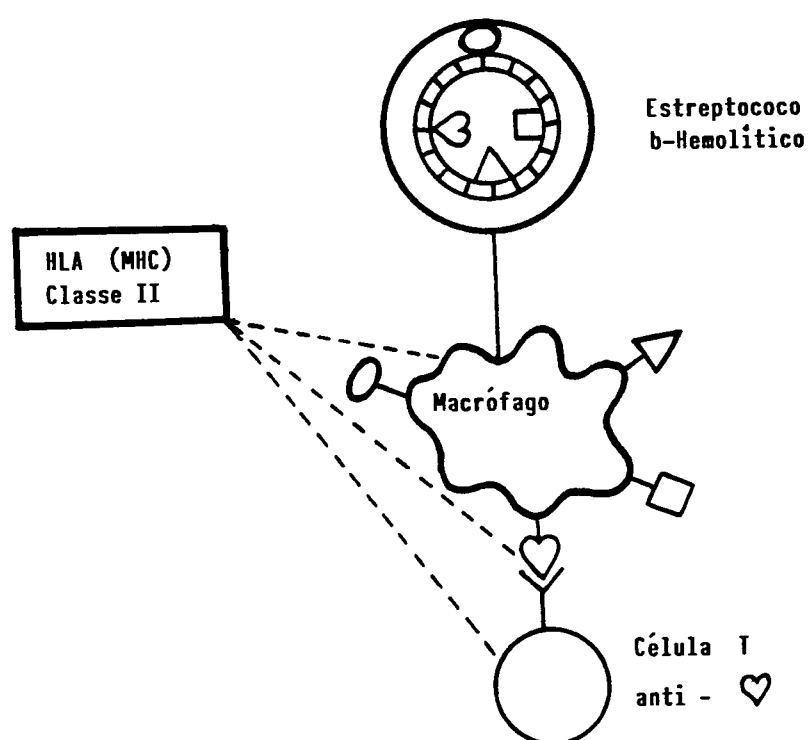


FIGURA 1. - Patogênese proposta para FR segundo DOS REIS e BARCINSKI (modificado e adaptado de REDDY).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

Em relação às manifestações clínicas da FR, mesmo atualmente, não existem sinais clínicos, sintomas ou exames de laboratório que sejam patognomônicos da doença, embora diferentes combinações delas sejam diagnósticas. Isto foi percebido e publicado pela primeira vez em 1944 pelo Dr. T. Duckett Jones ⁶¹, que idealizou uma série de normas para diagnosticar FR aguda, conhecida como **critérios de Jones**. Seus objetivos na formulação dos critérios foram os de fornecer referência diagnóstica uniforme para programas de pesquisa de prevenção e tratamento e de evitar o tratamento desnecessário de pacientes diagnosticados erroneamente ^{61,118}. Jones dividiu as características clínicas e laboratoriais da FR aguda em categorias maiores e menores, dependendo da sua importância diagnóstica. Os sinais clínicos que são mais úteis no diagnóstico foram designados **manifestações maiores**, enquanto os outros achados menos característicos foram denominados **manifestações menores**. A presença de duas manifestações maiores, ou de uma maior e duas menores, indica uma alta probabilidade de FR. Na ausência de um teste diagnóstico específico, os critérios vieram a ser amplamente aceitos em muitas partes do mundo ¹¹⁸.

Foram feitas duas principais modificações aos critérios originais, ambas realizadas sob a regência da *American Heart Association*. Em 1956, a artralgia, que pode ser provocada por muitas outras condições diferentes de FR, foi transferida das manifestações maiores para as menores ⁸⁸. As recorrências de FR (história prévia e definida de FR ou de cardiopatia reumática) também foram transferidas das manifestações maiores para as menores, e o eritema marginado passou a ser considerado como mani-

festação maior. A evidência de infecção estreptocócica prévia foi acrescentada como critério menor.

Em outra importante revisão, realizada em 1965, já não se considerou a evidência de infecção estreptocócica prévia como uma manifestação menor de FR. Ela se tornou uma sustentação para o diagnóstico de FR em adição à presença de duas manifestações maiores, ou de uma maior e duas manifestações menores ¹⁰². A razão para esta mudança foi a de reduzir as possibilidades de erro no diagnóstico (superdiagnosticar) em pacientes com uma das muitas síndromes clínicas que simulam FR. Duas exceções foram consideradas para esta exigência: a) pacientes cuja única manifestação seja coréia, e b) pacientes com cardite, inicialmente examinados vários meses depois do surto da doença.

Objecções têm sido feitas a estas alterações dos critérios de Jones, pois como resultado da diminuição do número de manifestações menores os novos critérios podem levar a um subdiagnóstico, como salientou OKUNI ⁷⁴. Em seu estudo, relata ele que os critérios de Jones revisados foram aplicados em 143 pacientes com diagnóstico de FR, feito pelos critérios de Jones modificados de 1956. Foram excluídos 25% (36 pacientes) do total de casos pelos critérios revisados, dos quais 21 casos tinham cardite reumática. Estes critérios foram considerados insatisfatórios no diagnóstico definitivo de 4 tipos diferentes de cardites: cardite com um surto insidioso, cardite vista depois de 2 meses ou mais desde o surto da doença, cardite de um surto recorrente e cardite com níveis baixos de antiestreptolisina O (ASO).

Estas alterações, que pretendem evitar o superdiagnós-

tico de FR, podem não ser muito úteis na sua aplicação em alguns países em desenvolvimento-especialmente naqueles de clima tropical-, considerando que a artralgia foi reportada como mais comum do que a artrite. O fato de a artralgia ter sido transformada em manifestação menor poderia tornar estes critérios menos sensíveis, com o risco de que crianças com FR não sejam apropriadamente diagnosticadas e possam ficar desprotegidas contra as recorrências. Ainda assim, parece mais prudente continuar considerando a artralgia como manifestação menor¹¹⁸ .

Em 1982, a *American Heart Association* revisou mais uma vez os critérios de Jones⁹⁵ , mas a relação dos critérios maiores e menores e o requerimento de evidência de infecção estreptocócica prévia não foram alterados.

O Grupo de Estudo sobre FR e CR da Organização Mundial da Saúde (OMS)-reunido em Genebra em 1987¹¹⁸- concluiu, após revisão de todas as alterações referidas anteriormente dos critérios de Jones, que a exigência de infecção estreptocócica prévia deveria ser considerada essencial, desde que o auxílio do laboratório se tornou mais facilmente disponível na maioria dos países. Concluiu, também, que a artralgia deveria permanecer como uma manifestação menor, já que de outra forma poderia haver superdiagnóstico em muitos países. O Grupo de Estudo ainda concordou que uma categoria de **cardite insidiosa** ou de **surto tardio** deveria ser aceita para aqueles pacientes cuja **única** manifestação é cardite ativa e que o diagnóstico de FR deveria ser permitido nestes pacientes, de maneira similar a que é feita com os doentes portadores de *Coréia de Sydenham* pura. Isto porque não é raro serem encontrados, na primeira vez, pacientes com

cardite reumática ativa sem dados da história, clínicos ou de laboratório, que apóiem e preencham os critérios de Jones revisados, especialmente nos países em desenvolvimento. Esta condição deveria ser cuidadosamente definida pelo clínico, para distingui-la da cardiopatia valvular de suposta origem reumática, de miopericardite e de cardiomiopatias. Finalmente, o Grupo de Estudo da Organização Mundial da Saúde concluiu que o diagnóstico de uma recorrência de FR em um paciente reumático conhecido deveria ser definido separadamente. Nos pacientes com uma história confiável de FR ou cardiopatia reumática estabelecida, o diagnóstico deveria ser realizado sob a base de manifestações menores **mais** a evidência de uma infecção estreptocócica recente. Saliente-se que, nestes pacientes, o diagnóstico de uma recorrência reumática deve ser feito somente depois de transcorrido tempo suficiente para excluir a possibilidade de outro diagnóstico, particularmente endocardite infecciosa.

Critérios recomendados:

A *American Heart Association*⁹⁵ recomenda os critérios da Tabela 1, a seguir, apoiados pelo Grupo de Estudo da OMS em 1987, com a ressalva de que a coréia de Sydenham pura, a cardite de surto tardio e a recorrência reumática devem ser considerados separadamente e excetuadas de preencher os critérios plenamente¹¹⁸.

Tabela 1 - Critérios de Jones (revisados) para guia no diagnóstico de Febre Reumática Aguda.

Manifestações maiores	Manifestações menores
Cardite	Clínicas:
Poliartrite	- FR prévia ou cardiopatia reumática
Coréia	- Artralgia
Nódulos subcutâneos	- Febre
Eritema marginado	Laboratoriais:
	- Alterações da fase aguda: Velocidade de hemossedimentação, Proteína C reativa, leucocitose
	- PR prolongado
Evidências de infecção estreptocócica anterior:	
- Título aumentado de ASO e outros anticorpos antiestreptocócicos.	
- Cultura de orofaringe positiva para o estreptococo B-hemolítico do grupo A.	
- Escarlatina recente.	

A presença de duas manifestações maiores, ou de uma maior e duas manifestações menores, indica uma alta probabilidade de FR aguda, desde que seja apoiada pela evidência de infecção estreptocócica prévia.

Estes critérios, designados para estabelecer o diagnóstico de FR aguda, não foram estabelecidos para determinar atividade reumática, possibilitar o diagnóstico de cardiopatia reumática inativa ou crônica, ou para prognosticar o curso ou severidade da doença ^{88,102,118}.

Manifestações maiores.

CARDITE:

É a manifestação mais importante da FR, que na sua forma mais severa leva ao óbito por insuficiência cardíaca. A cardite, apesar da seriedade do seu prognóstico, frequentemente-

te não desperta atenção médica se outros sintomas de FR estão ausentes ou se não é suficientemente severa para causar insuficiência cardíaca, hipertermia acentuada ou prolongada, ou a dor da pericardite. Os pacientes com cardite não diagnosticada podem mais tarde evidenciar cardiopatia reumática e, geralmente, não têm história de surto reumático prévio ¹⁰⁰.

Os quatro elementos para se fazer o diagnóstico clínico de cardite reumática são: a) Sopros orgânicos previamente ausentes, ou a modificação dos sopros pré-existentes, b) cardiomegalia, c) insuficiência cardíaca congestiva, e d) pericardite ^{100,118}.

SOPROS INDICATIVOS DE CARDITE:

Usualmente, os sopros estão presentes durante a primeira semana da doença em 75% dos pacientes em que a cardite é eventualmente diagnosticada. Na segunda ou terceira semana, os sopros se tornam manifestos em 85% dos pacientes ¹⁰⁰.

Podem não ser escutados: a) na presença de taquicardia, b) se o débito cardíaco for muito baixo na insuficiência cardíaca congestiva grave, c) quando são encobertos por um atrito pericárdico forte, d) na existência de grande derrame pericárdico.

Sopro sistólico apical:

Este é um sopro de tom elevado que ocupa a maior parte da sístole. Ausculta-se melhor na região apical e, normalmente, é irradiado para a axila. A intensidade do sopro é variável, particularmente no início da doença, mas é pelo menos de grau dois em uma escala de seis. Não muda significativamente com a posição ou com manobras respiratórias.

A valva mitral é, freqüentemente, a mais comprometida: cerca de três vezes mais do que a valva aórtica.

A inflamação (valvulite) causando edema, espessamento e verrugas leva à insuficiência mitral cedo, no curso da doença.

Este sopro deve ser distinguido daquele da síndrome do estalido-sopro associado com prolapso da valva mitral. Também deve-se fazer distinção com os sopros funcionais (inocentes), que ocorrem frequentemente em indivíduos normais, especialmente em crianças¹¹⁸.

Sopro meso-diastólico apical:

A regurgitação mitral e a dilatação cardíaca acentuam a terceira bulha, como resultado do rápido fluxo de sangue do átrio para o ventrículo em diástole. Junto com taquicardia isto pode produzir um ritmo de galope protodiastólico, mas frequentemente, na cardite reumática aguda com insuficiência mitral, a terceira bulha é seguida ou encoberta por um sopro mesodiastólico de tonalidade baixa (**sopro de Carey-Coombs-Grant**). Este sopro pode ser melhor auscultado com o paciente em decúbito lateral esquerdo, em apnéia expiratória e pode ser devido à estenose mitral relativa, causada pela dilatação do ventrículo esquerdo. Para alguns autores, este sopro faz o diagnóstico de valvulite mitral mais definitivo e adiciona informação à gravidade do prognóstico de lesão valvar permanente^{10,100}. O mesmo sopro pode ocorrer em outras formas de cardite aguda, ou em condições que provocam fluxo rápido de sangue para o ventrículo esquerdo, como na insuficiência mitral crônica severa, *shunts* de esquerda para direita, hipertiroidismo, doença de células falciformes e outras anemias severas¹¹⁸. Deve ser diferenciado do sopro pré-sistólico em crescendo apical de baixa frequência seguido de uma acentuada primeira bulha mitral, indicativo de estenose mitral estabelecida.

Sopro diastólico basal: este sopro de regurgitação aórtica inicia-se cedo na diástole, é de alta frequência em decrescendo, se ausculta melhor ao longo da borda esternal esquerda, em apnéia expiratória profunda, com o paciente inclinado para a frente e imediatamente depois da segunda bulha. Pode aparecer logo no começo no curso da doença, como uma expressão de valvulite aórtica, e pode ocorrer isolado ou com a valvulite mitral. Pode ser escutado intermitentemente dependendo do débito cardíaco. Deve ser excluída uma valva aórtica bicúspide congênita como causa deste sopro. Um sopro diastólico ou um sopro em pio de gaivota são raramente escutados, mas podem estar presentes, quase imperceptivelmente, na valvulite aórtica da cardite aguda.

O termo *cardiopatía valvar silenciosa* é geralmente usado para aqueles pacientes em que a característica principal na ausculta, - o sopro ou sopros - não esteja presente. Uma excelente revisão foi feita por HARVEY⁵⁵, que explica os recursos que o clínico pode utilizar para não deixar estes diagnósticos passarem despercebidos.

CARDIOMEGALIA - Representa a mais confiável expressão clínica de miocardite reumática do ponto de vista de diagnóstico e prognóstico, especialmente a dilatação das câmaras esquerdas. Constata-se em todo paciente sem história prévia de FR e na ausência de outras etiologias, ou se existir aumento evidente no tamanho cardíaco no paciente com história passada de cardiopatía reumática.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA . É a menos comum, porém a mais séria manifestação de cardite reumática, em crian-

ças ou adultos jovens, quando não existem outras causas. Está presente em 5-10% dos surtos primários de cardite reumática, sendo mais comum de se encontrar nas recorrências reumáticas do que nos surtos primários.

PERICARDITE. Ocorre em aproximadamente 5 a 10% dos casos de FR aguda. Manifesta-se por um atrito pericárdico, derrame pericárdico e por alterações eletro ou ecocardiográficas.

Arritmias. Elemento que pode estar associado ou não à presença de cardite. A condução A-V retardada, manifesta pela prolongação do intervalo P-R, acontece com frequência similar na poliartrite de FR, existindo ou não evidência de cardite. A prolongação da condução A-V pode levar a BAV de 2º grau ou, raramente, até BAV de 3º grau que é, normalmente, de curta duração e reverte espontaneamente. Interferência e fenômenos de dissociação são também característicos de ritmos nodais ocasionais¹⁰⁰. A arritmia mais freqüente na fase aguda é a extrassistolia. A fibrilação atrial é raríssima na fase aguda e costuma ocorrer em doentes que já tiveram vários surtos e que apresentam cardiomegalia, representando mais um problema mecânico¹⁰. Na criança, a FA revela o comprometimento do músculo atrial pelo processo reumático ativo.

Do ponto de vista evolutivo, podemos classificar a cardite em crônica inativa, crônica ativa (FR cronicamente ativa) e recorrente²⁹. Clinicamente, o comprometimento do miocárdio é representado por: frequência cardíaca aumentada em desproporção com a febre (e que na criança muitas vezes é melhor avaliada durante o sono), hipofonese da primeira bulha, achatamento da pressão arterial com queda de pressão sistólica, ritmo de

galope e insuficiência cardíaca congestiva¹⁰.

A cardite, quanto à gravidade, segundo a orientação proposta por DÉCOURT³⁶, pode ser classificada em: **leve** (sopro sistólico de pequena intensidade no foco mitral, ritmo de galope protodiastólico transitório, alterações eletrocardiográficas inexpressivas); **de média intensidade** (sopro sistólico mitral graus II ou III, sopro diastólico mitral ou de base, aumento do coração, arritmias significativas, acentuado alongamento do intervalo Q-T); e **grave** (acentuada cardiomegalia, pericardite, manifestações de insuficiência cardíaca, comprometimento do estado geral).

Segundo DAVIS³⁴, a cardite não foi evidente em cerca de 60% dos casos diagnosticados como FR na sua revisão. Sua opinião é que a FR deveria receber outro nome - tal como poliartrite migratória aguda ou poliartrite estreptocócica aguda (se a etiologia for verificada) - nos casos em que não é constatada presença da cardite, pelo fato de ser ela elemento diagnóstico de grande importância. Na literatura nacional, a freqüência de cardite foi de 79,1% no estudo de BLACHER¹⁶ e de 74% no estudo de BASTOS et al.,¹⁰ ambas superiores às descritas comumente nos trabalhos estrangeiros (em torno de 49%). Além disso, a cardite se apresenta com uma gravidade maior no nosso meio^{16,30}, com mortalidade de 4,2%¹⁶.

Merece destaque o trabalho de WARD¹¹⁶, que revisa e comprova a existência de muitas semelhanças entre as manifestações clínicas de cardiopatia viral e a cardite reumática, tal como definidas nos critérios de Jones revisados para o diagnóstico de FR. Devido a essas semelhanças, é provável que a car-

diopatia viral seja diagnosticada como reumática. Ele conclui que esta situação pode ser evitada se a cardite isolada for diagnosticada somente quando uma etiologia viral tiver sido excluída e quando existir evidência inconfundível de infecção recente com uma cepa reumatogênica de estreptococo.

Uma percentagem variável de pacientes sem cardite clínica, durante o surto inicial de FR aguda - segundo diferentes estudos de vários autores - apresentarão recorrência (nunca superior a 34%). Geralmente serão aqueles pacientes que não fizeram profilaxia secundária de forma adequada e, usualmente, não adquirirão lesão cardíaca ulterior, excetuando-se um pequeno número de casos que está em torno de 5%^{64,68}.

TARANTA et al. , em 1962¹⁰³ , descreveram FR crônica que se apresentou em 3,4% de 1169 pacientes internados por FR (40 casos). A duração do surto foi maior que 223 dias ; 23 pacientes apresentaram insuficiência cardíaca congestiva e, o restante, outras manifestações de FR. Os rebotes pós-terapêuticos e a resolução espontânea foram maiores neste grupo não selecionado de doentes. Dos 13 pacientes que foram a óbito, somente um tinha nódulo de Aschoff típico. Em 27 pacientes não se comprovou infecção estreptocócica intercorrente, sorológica ou bacteriologicamente, sugerindo que o processo inflamatório reumático pode continuar bastante tempo depois que uma infecção estreptocócica tenha se resolvido.

POLIARTRITE. É a mais freqüente manifestação maior (ocorre em torno de 63% dos pacientes na fase aguda da doença). Em geral, o comprometimento articular se torna mais comum con-

forme aumenta a idade do paciente-uma tendência relacionada com a concomitante diminuição na incidência de cardite e coréia ¹⁰⁰ . Normalmente, envolve as grandes articulações -especialmente os joelhos, tornozelos, cotovelos e punhos-, embora qualquer articulação possa ser comprometida. Classicamente, várias articulações estão envolvidas em rápida sucessão, cada uma durante um tempo curto, resultando no típico quadro de poliartrite migratória, a menos que esta expressão clínica seja interrompida pela administração precoce de agentes anti-inflamatórios. No exame físico se reconhecem bem os fenômenos inflamatórios e a presença de líquido sinovial, que é turvo, com aumento do número de células superior a 3.000 por ml., elevação de proteínas e é asséptico ⁵⁷ . Cada articulação permanece inflamada não mais do que uma semana e, de maneira geral, cede espontaneamente em 2 ou 3 semanas. A poliartrite aguda **raramente ocorre por mais de 35 dias e, por esta razão, está quase sempre associada a uma elevação ou um título alto de anticorpos estreptocócicos.** Isto é de ajuda no diagnóstico de exclusão de outras causas de poliartrite. A **artralgia** isolada, sem outra evidência de comprometimento articular, pode acontecer na FR, **mas não deve ser considerada como uma manifestação maior.** No estudo de BASTOS ¹⁰ , houve incidência de 51% em 100 crianças em idade escolar.

CORÉIA (CORÉIA DE SYDENHAM, DANÇA DE SÃO VITO).

Esta coréia apresenta três tipos essenciais: **grave, média e fraca intensidade** ⁷⁵ . Estas duas últimas são percebidas pelo clínico pelas alterações discretas e, especialmente, pelos distúrbios da atenção que levam a criança à queda da pro-

dução escolar. Cunha (*), a este respeito descreveu manobras de valiosa utilidade clínica. A **Coréia grave** - que se apresenta de um a seis meses após a infecção estreptocócica - se caracteriza por movimentos rápidos, involuntários, sem propósito, fraqueza muscular e instabilidade emocional. Estes movimentos são abruptos, erráticos, não rítmicos ou repetitivos. Mesmo nas formas mais intensas, todos os movimentos coreiformes desaparecem durante o sono e são mais fracos durante o repouso e a sedação.

Pode estar associada a outras manifestações de FR, mas também pode aparecer como a única expressão da doença - chamada coréia pura. Depois da puberdade se apresenta exclusivamente nas mulheres e, mesmo nelas, declina rapidamente depois da adolescência. A coréia tem diminuído significativamente sua frequência, principalmente se comparada com a artrite e a cardite. Sua frequência foi de 6,2% no estudo de BLACHER ¹⁶.

A coréia pode durar desde uma semana até mais de dois anos, mas usualmente persiste por cerca de 8 a 15 semanas, com uma média de 13,7 ¹⁰⁰. Além disso, nunca é vista simultaneamente com artrite, mas em geral coexiste com cardite. Quando se manifesta isoladamente, os outros sinais clínicos e laboratoriais menores podem estar absolutamente ausentes. Por causa do seu período de latência longo, a velocidade de eritrossedimentação e a proteína C reativa podem estar normais e a antiestreptolisina O e outros anticorpos antiestreptocócicos podem não estar elevados.

Outras entidades, incluindo artrite reumatóide, LES, viroses e reações por drogas devem ser excluídas, assim como tiques, atetose e hipercinese ¹¹⁸.

(*) Cunha, G.P.; Boaretto, A.C. Doença reumática. In: RACHID, A.; VERZTMAN, L. Reumatologia pediátrica. Rio de Janeiro: Schering, 1977. p. 127-172.

NÓDULOS SUBCUTÂNEOS (NÓDULOS DE MEYNET).

São manifestações raras, de aparecimento variável e, frequentemente, se associam com cardite grave.

Os nódulos são redondos, firmes, indolores, de tamanho que varia aproximadamente de 0,5 a 2,0 cm e a pele que está acima não se encontra aderida a eles, nem está inflamada. Localizam-se sobre os tendões e nas proeminências ósseas das articulações-especialmente cotovelos, joelhos e punhos -, na região occipital, ou mesmo nos processos espinhosos das vértebras torácicas e lombares. Ocorrem em brotos e variam em número desde uma a 2 ou 3 dúzias; quando são numerosos, tendem a ser simétricos. Aparecem várias semanas após o início do ataque da FR e são transitórios. Desaparecem, às vezes, em poucos dias, mas duram, normalmente, de uma a duas semanas e, raramente, mais de um mês. Ocorrem em menos de 10% dos casos e a incidência, no estudo de BLACHER e de BASTOS et al ., foi de 2 e 3% respectivamente ^{10,16}.

ERITEMA MARGINADO

Constitui-se a manifestação maior menos comum da FR, e não é patognomônica da doença, porque foi reportado também em sepse, particularmente estafilocócica, em reações por medicamentos, em pacientes com glomerulonefrite e em crianças nas quais não é possível identificar a etiologia.

Consiste em eritema com bordas nítidas, centro claro, com contornos arredondados ou irregulares, podendo haver fusão de várias lesões, determinando um aspecto serpiginoso. Não provo-

ca prurido, é indolor e as lesões não são elevadas ou induradas, e empalidecem com a pressão. Localizam-se principalmente no tronco, abdome, face interna dos membros superiores e inferiores mas nunca no rosto; raramente se estendem perifericamente além dos cotovelos ou joelhos. É manifestação tardia e está associada à cardite podendo recorrer intermitentemente durante meses, influenciada pelo tratamento anti-reumático. É relatada, na literatura, com uma frequência em torno de 6%. No estudo de BLACHER foi observada em 2% dos casos ¹⁶, e no trabalho de BASTOS et al., não foi registrada em nenhum paciente ¹⁰.

Manifestações menores.

CLÍNICAS.

A utilidade destas manifestações está no apoio do diagnóstico de FR, quando somente uma manifestação maior se encontra presente.

Infecção estreptocócica prévia. Pode não ser aparente; um terço dos pacientes não relatam história médica pregressa de FR no mês anterior ¹¹⁹. O período de latência da FR varia de uma a cinco semanas ¹⁰⁰ e não é mais curto naqueles pacientes com FR prévia.

Presença de cardiopatia reumática pré-existente. Sua evidência deve ser definitiva.

Artralgia. Constitui dor em uma ou mais articulações sem evidência objetiva de inflamação. Deve-se diferenciar da dor proveniente dos músculos ou outros tecidos periarticulares.

Febre. Está quase sempre presente no início de um ataque agudo de FR não tratada e não costuma ser muito alta.

A doença pode evoluir sem este sinal e quando se manifesta,

raramente dura várias semanas.

LABORATORIAIS:

Embora não sejam patognomônicos, os exames de laboratório são úteis na constatação da existência de infecção estreptocócica e na determinação da presença ou persistência do processo inflamatório.

Os testes são de dois tipos: o primeiro evidencia a existência de infecção estreptocócica recente e o segundo consta de reações sorológicas da fase aguda, de doenças infecciosas e inflamatórias.

Provas que evidenciam a existência de infecção estreptocócica recente. Dado que existem outras doenças que podem simular FR e que ela é consequência da infecção pelo estreptococo b-hemolítico do grupo A, os testes laboratoriais que indicam sua presença se tornam fundamentais para reforçar o diagnóstico desta doença.

A evidência de infecção estreptocócica prévia por uma história de ataque recente de escarlatina é a melhor indicação clínica de infecção estreptocócica recente. História de dor de garganta é útil, mas não é evidência definida de infecção estreptocócica recente, porque somente uma minoria dos casos de faringite são de etiologia estreptocócica ¹¹⁸.

Isolamento do estreptococo. As culturas de orofaringe não são tão satisfatórias quanto os anticorpos antiestreptocócicos-no apoio da evidência de infecção estreptocócica-, devido ao

fato de que somente em uma minoria de doentes se terão resultados positivos (dado o longo período de latência da FR, a demora em se considerar o diagnóstico de FR e a administração de antibióticos antes da tomada das culturas). Além disso, um significativo número de indivíduos **normais**-especialmente crianças - são portadores do estreptococo do grupo A no seu trato respiratório superior¹¹⁸.

Elevação de anticorpos antiestreptocócicos:

As provas que indicam formação de anticorpos contra substâncias produzidas pelo estreptococo do grupo A revelam apenas que **existiu infecção estreptocócica anterior** e são de grande valor nos casos duvidosos.

Usualmente utiliza-se a determinação de antiestreptolisina O (ASO ou ASLO), disponível na maioria dos laboratórios e que só se eleva em 80% dos casos. Os outros anticorpos titulados são a antidesoxirribunoclease B, a antiestreptoquinase, a antihialuronidade e a antidifosfopiridinonucleotidase^{8,47,100}. A antidesoxirribonuclease B (anti-DNAse B) é expressiva principalmente no diagnóstico de coréia, já que é o anticorpo que demora mais a se normalizar. Se dosarmos todas as antienzimas produzidas pelo hospedeiro, a infecção estreptocócica será detectada em 98% dos casos. Em razão de dificuldades técnicas e custos, estas provas não são utilizadas rotineiramente^{8,118}.

Na ausência de informação específica, leva-se em conta a variação apropriada dos valores normais numa área geográfica dada. Os títulos individuais de ASO geralmente são considerados como aumentados se forem, no mínimo, de 250 unidades Todd em adultos e de 333 unidades em crianças acima de 5 anos

de idade.

Os títulos começam a se elevar ao final de 7 a 10 dias após a infecção e atingem o máximo no prazo de 4 a 6 semanas (2 a 3 semanas após o surto de FR aguda). A partir daí, caem rapidamente, em poucos meses, retornando lentamente aos níveis anteriores à infecção após 6 a 12 meses ¹⁰⁰.

São necessárias verificações seriadas dos títulos a fim de observar o ponto da curva em que o paciente se encontra, não servindo apenas uma dosagem. Em alguns casos pouco usuais a ASO permanece alta, com valores fixos durante meses ou anos, sem motivo aparente, com evolução satisfatória, sem estreptococos na orofaringe e com outras provas humorais normais ³⁷.

Existem resultados falso-positivos que resultam da presença, no soro, de substâncias não-anticórpicas - inibidores não-específicos, que se opõem à atividade da lisina estreptocócica. Estes inibidores se encontram ligados, principalmente, às beta-lipoproteínas e, por esta razão, hiperlipidemias de várias etiologias (hiperbetalipoproteinemia, síndrome nefrótica, hipotireoidismo) podem evoluir com taxas elevadas em aparência de ASO. A utilização de técnicas especiais (não usadas rotineiramente) permite verificar a diferença dos títulos de ASO no soro total e no soro sem beta-lipoproteínas, com resultados mais confiáveis ^{8,47}.

Mais recentemente, tem sido utilizado o teste da **estreptozima**, desenvolvido para pesquisar hialuronidase, desoxirribonuclease B, estreptoquinase, adenina-dinucleotidase e estreptolisina O **simultaneamente**; é uma prova de hemaglutinação passiva, de fácil e rápida execução (dois minutos), de alta

sensibilidade (índice de positividade em torno de 95 a 98%), mas baixa especificidade ^{8,31,47,100}. A principal função deste teste é auxiliar a exclusão de FR, especialmente no diagnóstico de poliartrite isolada, quando títulos baixos de anticorpos refletem a ausência de doença estreptocócica recente ^{29,100}.

Por outro lado, os títulos de anticorpos antiestreptocócicos podem estar baixos se decorreram muitos meses entre a infecção estreptocócica aguda e o diagnóstico da FR. Como já se mencionou, isto acontece freqüentemente naqueles pacientes com coréia isolada ou naqueles cuja manifestação maior é a cardite. Salvo estas exceções, deve-se ter cautela para diagnosticar FR, principalmente se estes testes não demonstrarem evidência sorológica de infecção estreptocócica recente.

Reações da fase aguda:

Oferecem objetiva-mas não específica - confirmação da presença de um processo inflamatório. A menos que o paciente tenha recebido corticosteróides ou salicílicos, as reações serão quase sempre anormais na presença de poliartrite ou cardite agudas, e freqüentemente normais no caso de se tratar de coréia isolada ¹¹⁸.

Eritrossedimentação (VHS). A elevação da VHS ocorre com as manifestações iniciais da doença e mantém uma razoável correlação com a intensidade do processo inflamatório agudo. No processo em atividade ultrapassa os 20 mm na 1ª hora, chegando a atingir, em formas agudas e intensas, mais de 80mm na 1ª hora. Pode estar elevada na anemia e diminuída na presença de insuficiência cardíaca congestiva e com a terapêutica ^{47,118}.

Proteína C Reativa (PCR). Não tem especificidade na variedade das doenças infecciosas, incluindo a FR, sendo uniformemente demonstrável nas duas primeiras semanas, com tendência a desaparecer espontaneamente. A ausência de PCR, nas duas primeiras semanas da doença, torna este diagnóstico questionável.

O objetivo de seu estudo foi avaliar o teste como possível meio de diferenciar o verdadeiro infectado do portador sintomático. A prova é útil, principalmente quando negativa na vigência da VHS alta (nos casos duvidosos) e também nos rebotes conseqüentes à supressão dos anti-inflamatórios (não habitual). Neste caso, deve-se procurar novo surto ou outra condição mórbida associada. Não se altera na presença de anemia.

Hemograma. Na fase aguda, podem-se notar algumas alterações não constantes e geralmente discretas, como leucocitose (12 a 15.000 mm³), neutrofilia e desvio à esquerda. Na vigência do tratamento com esteróides, pode haver leucocitose elevada ⁷⁵.

Aumento do espaço P-R. É alteração eletrocardiográfica mais significativa da FR do que as mencionadas anteriormente. Ocorre em outros processos inflamatórios e sua presença não constitui critério adequado de cardite. Também são descritas alterações não específicas de ST-T e aumento do intervalo QT. A prolongação do intervalo P-R não se associa com o ulterior desenvolvimento de cardiopatia crônica ^{100,118}.

Outras alterações laboratoriais da FR:

Elevação das mucoproteínas. Também são inespecíficas e

se elevam no início da fase aguda-mais tardiamente que a VHS e a PCR -,persistindo elevadas por longo tempo sem a interferência medicamentosa, enquanto houver atividade reumática ou agressão tecidual. São, portanto, muito importantes na avaliação do curso da inflamação.

Esta elevação está presente em 95% dos pacientes e pode sofrer interferência de alguns fatores. Constata-se elevação, por exemplo, na insuficiência renal e após repetidas injeções intramusculares de penicilina ⁴⁷.

Alterações das proteínas plasmáticas. Verifica-se queda da albumina, elevação da alfa-2-globulina-acompanhada ou não de elevações inconstantes, precoces e fugazes de alfa-1-globulina. Todas estas alterações podem ser observadas em vários outros processos agudos.

A alteração mais importante das proteínas plasmáticas é a elevação da alfa-2-globulina. Esta é precoce já no fim da primeira semana e se mantém em níveis altos na vigência do processo inflamatório. Apesar de sofrer ação de corticosteróides é considerada, atualmente, o melhor índice de inflamação reumática persistente ⁴⁷. Pode haver elevação eventual mais lenta e discreta da gamaglobulina nos casos de evolução mais prolongada.

No período agudo tem sido observado o comportamento das imunoglobulinas. Foi detectado aumento importante de IgA e IgG; houve também elevação de IgM, mas não foi significativa. Em fase mais tardia, os aumentos mais expressivos fazem-se na sequência IgG, IgM e IgA.

Outras manifestações clínicas:

Têm sido descritas outras manifestações que podem proporcionar evidência adicional da presença de FR, tais como: **dor abdominal**, queixa freqüente no início das manifestações clínicas da doença e explicada provavelmente pela participação do peritônio do processo reumático ; **taquicardia desproporcional ao grau de febre**, melhor avaliada durante o sono (frequência cardíaca maior de 90 bpm no sono, durante três ou mais dias consecutivos)¹⁰³ ; **dor precordial**, que pode estar relacionada com a cardite, ou com envolvimento coronariano, podendo ser, ainda, de origem psíquica; **epistaxe** -sangramento não traumático. Outras manifestações são: **fadiga, palidez, sudorese, perda de peso, cefaléia, vômitos, bursite, pleurite, hematúria** (pelo comprometimento renal) e **anemia** (normo ou microcítica)⁶¹.

Devido ao fato de que todos estes sinais e sintomas se apresentam freqüentemente em outras doenças, sua utilidade é ainda menor do que os critérios menores. Uma **história familiar de FR** pode reforçar grandemente a suspeita do diagnóstico¹¹⁸.

A **atividade reumática** é definida como a representação clínica e laboratorial do processo reumático "ativo" presente. Na prática diária é representada pela indisposição, inapetência, emagrecimento, febrícula, mal estar e taquicardia, como dados clínicos; a velocidade de eritrossedimentação e a positividade da proteína C reativa, como dados laboratoriais; o aumento do espaço P-R e do intervalo Q-T, como representações eletrocardiográficas. Todos os dados são representativos e potencialmente indicadores do processo em ação⁵⁷.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Aparentemente, algumas combinações de manifestações maiores e menores podem ser causadas por outras doenças. Uma delas, a tríade constituída por poliartrite, febre e VHS elevada, merece destaque especial. É encontrada numa variedade de entidades clínicas, que inclui a forma aguda da artrite reumatóide, a doença de Still (em crianças), LES e endocardite infecciosa. No diagnóstico diferencial devem ser consideradas também a anemia falciforme, a doença do soro, hipersensibilidade à penicilina, cardite viral, artrite gonocócica, leucemia, tuberculose, febre ondulante, meningocococemia e septicemias. Tem sido ressaltada a cardite produzida pela *Yersinia enterocolitica*, com artrite concomitante e presença de sopros¹⁰⁰, não identificada até agora no nosso meio. (Rachid, A. : comunicação pessoal).

ERROS MAIS FREQUENTES NO DIAGNÓSTICO:

As causas mais freqüentes de erro no diagnóstico da FR são a falha na diferenciação de sopros inocentes (fisiológicos), sopros de cardiopatias congênitas acianóticas, insuficiência mitral devida à síndrome de prolapso da valva mitral e estenose aórtica devida à valva aórtica bicúspide congênita. Outros motivos são a extrassistolia (supraventricular ou ventricular), interpretada como manifestação de cardite, a artralgia interpretada como artrite, movimentos anormais interpretados como coréia, limites reduzidos permitidos para a temperatura normal e para as da eritrossedimentação, e conceder muita importância à freqüência cardíaca aumentada, enquanto o paciente se encontrar acordado. Nos pacientes com outras doenças orgânicas maiores, os erros diagnósticos originam-se em torno da falha na exclusão de outras cau-

sas alternativas de febre, testes de laboratório positivos indicativos de inflamação, artrite e/ou insuficiência cardíaca^{34,44,118}.

Interessantes são os dados apresentados no trabalho de FEINSTEIN et al ., mostrando falha no preenchimento dos critérios de Jones modificados em 12% de 163 pacientes analisados, devido à interpretação errada das manifestações clínicas neles presentes. São mostrados todos esses casos, e os erros são especificamente salientados⁴⁴. Também no estudo de ATRA e POLLAK⁸ são analisados pacientes com idade entre 2 e 16 anos, dos quais 122 foram encaminhados como portadores de FR. Depois de fazer o diagnóstico definitivo, apenas 18 (15%) mantiveram o diagnóstico inicial de febre reumática. Do restante, 54,1% (66 pacientes) apresentaram quadros pósturo-estáticos decorrentes de escoliose e alterações estruturais dos pés, sem qualquer caráter inflamatório. Outros 28 pacientes (23%) apresentaram artralguas e mialguas difusas devidas a diversos processos, como viroses, escarlatina e rubéola. O restante correspondeu a várias formas de artrite, ou eram crianças com teste de ASO elevado como a única alteração. Destaca-se a importância de não fundamentar exclusivamente o diagnóstico de FR, nessa prova de laboratório.

FR NO ADULTO:

A FR aguda é geralmente considerada uma doença da infância, se bem que o adulto é também suscetível a ela. O diagnóstico é mais difícil, por várias razões: 1) dois dos critérios maiores, a coréia e os nódulos subcutâneos, não ocorrem, e o eritema marginado é mais raro. 2) o diagnóstico diferencial de artrite é muito extenso no paciente adulto, especialmente no idoso. 3) a cardite é difícil de se diagnosticar na presença de cardiopatia reumática pré-existente, ou de cardiopatia de outra etiologia (por

exemplo: isquêmica ou hipertensiva). 4) falha do clínico em considerar FR no diagnóstico diferencial nos grupos com idade mais avançada e em menosprezar a atividade reumática sub-clínica ^{12,77} .

A incidência de poliartrite aumenta de acordo com a idade, enquanto a incidência e a severidade da cardite diminuem. A artrite é a principal manifestação maior, ocorrendo de 43 a 100% nas séries publicadas, comparada a uma incidência de cardite de 9 a 50% ¹² .

Outras manifestações clínicas como dores abdominais ou pneumonite não têm sido reportadas e a epistaxe ocorre muito raramente.

A incidência de FR aguda juvenil alcança seu máximo entre os 6 e 16 anos de idade, declinando com o avançar dos anos. Dos pacientes idosos com FR aguda, 14 a 18% tiveram seu primeiro surto quando já eram adultos.

Descrita classicamente em crianças, a poliartrite migratória das grandes articulações, é também a apresentação mais comum em adultos, embora nestes o envolvimento das articulações pequenas das mãos e pés seja maior . A história natural é a mesma da criança, aguda e transitória, sem seqüelas.

Os sopros sistólicos mitrais se apresentam como o achado auscultatório mais comum tanto na FR aguda da criança como do adulto. As alterações eletrocardiográficas podem ser mais significativas em pacientes mais jovens como evidência de envolvimento cardíaco. A FA paroxística em pacientes com doença valvar mitral pode ser devida à atividade reumática. O adulto raramente morre como consequência de FR aguda, a menos que existam cardiopatia reumática e insuficiência cardíaca prévias.

Os pacientes adultos com risco alto de desenvolverem FR aguda são aqueles com cardite em ataques prévios, com cardiopatia reumática pré-existente, e com presença de várias crianças na família portadoras de estreptococo b-hemolítico ¹².

ANATOMIA PATOLÓGICA:

Em geral, a fase aguda da FR é caracterizada por reações inflamatórias exsudativas e proliferativas difusas no coração, articulações e pele. O termo **degeneração fibrinóide** (ou **necrose**) descreve as alterações estruturais básicas no colágeno dos tecidos conjuntivos. Constitui uma modificação da substância fundamental e do colágeno, em consequência da qual o tecido conjuntivo adota um aspecto filamentoso com algumas das propriedades coráveis da fibrina ¹⁹. As fibras do colágeno, nestas áreas mucóides, tornam-se edematosas e eosinofílicas, formando uma rede de fibras rígidas. Isto representa a **fase exsudativa**, que dura de duas a três semanas. A degeneração fibrinóide não é específica de FR, aparecendo também como lesão inicial em poliartrites de outras causas, LES e como reação não específica de hipersensibilidade ⁹². É seguida da **fase proliferativa**, definida pela reação granulomatosa, na qual a lesão mais característica da FR se desenvolve-o *nódulo de Aschoff* miocárdico-⁶. Segue-se, então, a **fase fibrótica**, que pode persistir por muitos meses, ou mesmo anos.

Apesar de sua natureza ter sido amplamente discutida ⁵⁸, não existe dúvida de que o nódulo de Aschoff (NA) representa a lesão característica e patognomônica da FR no coração ^{6,19,58}. Realmente, manifesta-se como uma pancardite-uma reação do tecido

conjuntivo do endocárdio, miocárdio e pericárdio -,existindo também na adventícia da aorta e tronco da artéria pulmonar, geralmente em partes cobertas por pericárdio⁶.

Os nódulos de Aschoff são observados em sua forma mais típica no tecido intersticial do miocárdio. Usualmente, afirma-se que a sua distribuição é perivascular em relação a adventícia das pequenas artérias, ao lado do vaso (e não rodeando-o). Podem ser percebidos a olho nu, embora freqüentemente sejam invisíveis, tendo forma ovóide ou arredondada¹⁹.

O clássico nódulo de Aschoff é definido como um foco central de necrose fibrinóide, freqüentemente reduzido, rodeado de uma margem de leucócitos mononucleares e células plasmáticas com alguns leucócitos polimorfonucleares, fibroblastos e células de Anitschkow, assim como pelo menos de uma célula de Aschoff-uma célula gigante composta de células de Anitschkow^{19,92,110}. WAGNER e TEDESCHI¹¹² descreveram dois tipos de células gigantes: aquelas que são específicas para FR (células de Aschoff) e outras que parecem desenvolver-se de fibras miocárdicas lesadas em casos de FR. miocardite de células gigantes, poliarterite nodosa e lupus eritematoso, que surgem como uma tentativa limitada de regeneração, sendo uma resposta inespecífica.

As células de Anitschkow não são específicas da cardite reumática, podendo ser observadas numa grande variedade de formas não relacionadas de necrose cardíaca humana¹¹³ e também nos corações de diversas espécies de mamíferos. A reatividade enzimática do seu citoplasma sugere origem histiocítica¹¹¹; correlacionando-se os dados histoquímicos, detalhes da microscopia eletrônica e a sua distribuição topográfica nos corações reumáticos é

possível considerar estas células como sendo parte de uma fase na evolução dos macrófagos, com parâmetros citológicos indicativos de que derivam do mesênquima cardíaco, com transformação final em fibroblastos¹¹³.

As observações através das microscopias eletrônica e de varredura, assim como de avaliação histoquímica, coincidem e sugerem que as células que formam o NA são de origem mesenquimal, com características de células epitelióides, reticulares e/ou fibroblastos^{24,25,113}. O tecido reticular é um tecido conjuntivo primitivo que consiste de células reticulares, células endoteliais e macrófagos. Pensa-se que as células reticulares possuem potencialidades de células mesenquimais primitivas, que podem se diferenciar em formas fagocíticas e fibroblásticas. Além disso, elas podem originar macrófagos e precursores de eritrócitos, leucócitos, e talvez outros tipos celulares²⁴.

Os nódulos de Aschoff, na cardite reumática aguda, são caracterizados por uma grande proporção de macrófagos-monócitos em posição próxima ao foco de células miocárdicas mortas ou degeneradas. Na sua função de células apresentadoras dos antígenos estreptocócicos, estes achados apóiam o conceito de DOS REIS et al.,^{42,59} como vale a pena destacar novamente.

Em 1935, GROSS e EHRLICH descreveram o que chamaram de **ciclo vital do nódulo de Aschoff**⁵² detalhando sete tipos diferentes de nódulos que passam por três fases sucessivas de desenvolvimento e atribuindo uma influência na sua gênese determinada pela reatividade dos tecidos, induzida pela natureza e frequência dos surtos prévios de FR.

A persistência do NA, muitos anos depois de um surto de FR, vem sendo repetidamente reconhecida. Existe, frequentemente, considerável diferença entre as manifestações clínicas e anatômicas da FR, o que tem dificultado a definição de atividade entre clínicos e patologistas ¹⁰⁰.

As biópsias de aurícula esquerda-obtidas durante cirurgia da valva mitral, indicadas por estenose mitral (EM) -têm mostrado persistência do NA em pacientes que apresentaram evidência clínica e laboratorial de atividade reumática no passado, e pouca ou nenhuma no momento da cirurgia ^{26,35,106,107,110}, e que não tinham evidência recente de infecção estreptocócica ¹⁰¹.

Em 1960, DALLDORF ³³ conseguiu demonstrar uma relação significativa entre a evolução clínica pré-operatória de pacientes com cardiopatia reumática (CR) e a presença de NA nas suas aurículas esquerdas. A revisão de 81 biópsias mostrou NA em 51 (63%). Após revisão dos prontuários, verificou-se que 19 entre 20 pacientes (95%) apresentaram piora progressiva acentuada dos sintomas cardíacos 18 meses ou menos antes da cirurgia. Esses pacientes tinham NA comparados com 5 de 13 doentes (38,5%) que permaneceram com os sintomas cardíacos severos estagnados durante pelo menos dois anos antes da cirurgia e com NA.

A biópsia endomiocárdica, durante cateterismo cardíaco, foi relatada como bem sucedida para demonstrar NA no endocárdio numa paciente adolescente portadora de insuficiência mitral e insuficiência cardíaca congestiva bi-ventricular, na qual se suspeitou etiologia reumática ¹⁰⁸.

CHOPRA²⁵ descreveu uma correlação entre calcificação valvar que variou de moderada a severa e a extensão do infiltrado mononuclear valvar adjacente em valvas mitrais de pacientes indianos, indicativa de reação imune crônica. Tem sido relatada a presença de amiloidose em valvas cardíacas excisadas por cardiopatia valvar crônica sem haver amiloidose generalizada associada, correspondendo histologicamente aos depósitos amilóides microscópicos e restritos às áreas de cicatrização tissular densa⁴⁹. Foi proposto o termo **distrófica** para descrever esta forma particular de amiloidose valvar. Em trabalho posterior^{7,38}, foi demonstrada associação entre inflamação, calcificação e depósito amilóide em valvas mitrais cronicamente lesadas por FR, sugerindo-se que a inflamação pode desempenhar papel relevante na progressão das lesões valvares crônicas de etiologia reumática, favorecendo a deposição extracelular de citofilamentos provenientes de fibroblastos, ulterior amiloidose e calcificação. Foi sugerido, também, que os anticorpos contra N-acetil glucosamina valvar perpetuariam o processo da valvite reumática, o que justificaria uma cirurgia para troca valvar em etapas iniciais³⁹.

LESÕES CARDÍACAS:

O quadro é de uma pancardite^{58,100}.

Pericardite: A pericardite pode ser a única manifestação de FR, embora usualmente se encontre associada à cardite. Ambas as camadas estão espessadas e cobertas por um exsudato, que varia desde uma superfície fina de fibrina até aderências vilosas extensas que podem-se tornar permanentes; pode haver efusão de líquido pericárdico sorosangüíneo às vezes, até de

um litro ou mais, com absorção freqüente, sem aderências. O pericárdio mostra linfócitos, monócitos e eosinófilos e o epicárdio comumente mostra NA. Com a resolução do processo, pode desenvolver-se fibrose e aderências, obliterando parcial ou completamente a bolsa pericárdica, mas a pericardite constrictiva não ocorre.

Miocardite: Além do NA, um infiltrado celular difuso está presente nos tecidos intersticiais. As células são usualmente linfócitos, mas podem estar presentes também leucócitos polimorfonucleares, histiócitos e eosinófilos. Este infiltrado encontra-se associado a fibras miocárdicas lesadas, principalmente na vizinhança dos nódulos de Aschoff e ao redor dos vasos sangüíneos. A miocardite intersticial tem importância maior do que os nódulos de Aschoff na produção da insuficiência cardíaca ²⁰. Tem sido admitida também, em alguns casos, a **miocardite reumática crônica**, que se apresenta como miocardiopatia inespecífica, com cardiomegalia acentuada, insuficiência mitral funcional, insuficiência cardíaca global, evoluindo, por meses ou anos, para o óbito-com ou sem lesões valvares concomitantes ^{31,58}.

Sistema de Condução: Parece tratar-se de uma alteração patofisiológica em vez de anatômica, dado que a prolongação da condução A-V é transitória e reverte facilmente com atropina. Entretanto, LUMB e SCHACKLETT descreveram um NA no ramo esquerdo do feixe de His ⁶⁹.

Endocardite: As lesões verrucosas nas margens das valvas aparecem como massas de material eosinofílico corando-

se como fibrina, dispostas em fileira na superfície de contato (na sua porção proximal). São elas constituídas por trombos plaquetários depositados na superfície desnuda, que resultam do traumatismo sobre o endotélio valvar. Este traumatismo é maior no lado esquerdo do coração-onde a pressão é mais elevada-, mas podem se formar vegetações na valva tricúspide, quando a pressão no lado direito aumenta, também por causa de uma estenose mitral. As vegetações reumáticas são firmes e aderentes, sem tendência a desprender-se, e por isso não se observam fenômenos embólicos na endocardite reumática. Quando estes trombos verrucosos são arrancados, a superfície subjacente aparece desnuda. O processo é uma valvite e não simplesmente uma endocardite com presença de NA. Assim que as lesões progredem, forma-se tecido de granulação, bem como vascularização e fibrose. As alterações envolvem tanto o anel como os folhetos e a cordoalha, resultando fibrose, encurtamento e espessamento.

O endocárdio parietal pode estar também envolvido. Sobre a parede posterior do átrio esquerdo, exatamente acima da valva mitral, podem existir espessamentos irregulares, denominados *placas de Mccallum* ¹⁹. Acredita-se que estes espessamentos representem agregados sub-endocárdicos de nódulos de Aschoff acompanhados de acúmulo de substância fundamental. Com o tempo estas placas podem sofrer fibrose, deixando apenas uma área irregular de enrugamento endocárdico. O jato de regurgitação da insuficiência mitral, participa também na produção destas lesões.

Artérias coronárias e seus ramos: Nos casos inativos, estas lesões não parecem ser essencialmente diferentes daquelas que ocorrem normalmente com as mudanças próprias da idade, embora elas se desenvolvam com maior rapidez - tanto nas artérias miocárdicas, como nas artérias coronárias principais-e se-

jam atribuídas a uma fibro-elastificação precoce, de preferência nas partes mais suscetíveis à isquemia- septo interventricular e parede posterior do ventrículo esquerdo-, e o aparecimento também precoce de arteriosclerose⁵³. Isso pode ser seguido de isquemia miocárdica, que poderia explicar os sintomas de angina em alguns dos casos inativos de FR. Estas alterações estão mais manifestas nos casos ativos e são muito mais severas. Há um desenvolvimento (que ocorre mais cedo) de hiperplasia da íntima (frequentemente do tipo fibrótico) e elastificação medial e fibrose, e uma significativa incidência de vários tipos de arterites, representadas por diferentes graus de inflamação exsudativa e necrosante, trombose, edema, formação em paliçada, endarterite verrucosa e lesões trombóticas granulares. As alterações próprias da idade, em pacientes portadores de FR, são mais extensas, mais frequentes e mais precoces do que no indivíduo normal, assim como alterações degenerativas, produtivas e proliferativas⁵³. CUNHA menciona que KINSLEY e POCOCK relatam a possibilidade de infarto agudo do miocárdio de caráter excepcional e, aparentemente, com pequena repercussão sobre a função miocárdica nos sobreviventes³¹.

VALVOPATIA REUMÁTICA:

Quando as vegetações de plaquetas e de fibrina são incorporadas na valva na FR, essas áreas em cicatrização tornam-se o local para posterior depósito de fibrina. O material depositado é incorporado dentro da substância da valva e coberto de novo endotélio, no qual ocorre deposição adicional. O ciclo se repete uma e outra vez, e o resultado final é a val-

va deformada, espessada, com fusão das comissuras, favorável à calcificação, com a superfície erodada e trombosada, suscetível à endocardite bacteriana ⁵⁸.

A frequência com a qual o envolvimento das diferentes valvas é notado depende, principalmente, do tipo de pesquisa. Os estudos patológicos relatam, usualmente, uma incidência maior do que os estudos clínicos ¹¹. De qualquer forma, existe unanimidade em admitir que a valva mitral é mais comumente afetada ¹⁹, embora a combinação do comprometimento das valvas mitral e aórtica seja mais freqüente (entre 70 a 90% dos casos) ^{11,58}, e o comprometimento da valva mitral ocorra mais na mulher e da valva aórtica mais no homem, por motivo ainda desconhecido ¹⁹.

A partir do trabalho publicado por ROBERTS, em 1970⁸³, a valvopatia aórtica isolada é considerada atualmente de etiologia não reumática. Nesse trabalho, apresentam-se os resultados de 400 necrópsias de pacientes, todos acima de 14 anos (média de 44 anos) com disfunção valvar severa. De 139 pacientes com valvopatia aórtica isolada (estenose aórtica em 105 e insuficiência aórtica pura em 34), 6% tinham história pregressa positiva de FR ou coréia, nenhum deles apresentou NA e quase todos estavam com paredes atriais histologicamente normais. Em contraste, de 235 pacientes com valvopatia mitral, com ou sem comprometimento anatômico de outras valvas, 68% tinham história médica pregressa de FR ou coréia e 12 (5%) tinham NA, quase todos com paredes atriais esquerdas anormais.

Tem sido repetidamente constatado ^{78,79,83,85,94} como causas proeminentes de valvopatia aórtica isolada as valvas

bicúspides congênitas calcificadas ou as valvas aórticas de três cúspides de tamanhos diferentes (anomalia também congênita). Praticamente todos os pacientes com valvopatia aórtica reumática têm anormalidades que se manifestam concomitantemente na valva mitral (anatômicas e não necessariamente funcionais) que podem ser reconhecidas por sinais clínicos ou por avaliação ecocardiográfica ou cirúrgica ⁹⁴. É interessante citar, aqui, o trabalho de ROBERTS e VIRMANI ⁸⁵ - um estudo feito em 543 necrópsias em pacientes com idade superior a 14 anos e com cardiopatia valvar crônica severa. Foram encontrados nódulos de Aschoff em 11 pacientes (20%); clinicamente, 9 tinham estenose mitral com ou sem disfunção de uma ou mais valvas cardíacas, 1 tinha insuficiência aórtica isolada e outro dupla lesão aórtica. Todos apresentavam espessamento fibroso difuso dos folhetos da valva mitral, e 10 tinham lesões anatômicas difusas de pelo menos outra valva cardíaca. Nenhum paciente com lesão anatômica limitada à valva aórtica tinha NA. Estes autores definem, pelo menos anatomicamente, cardiopatia reumática como uma doença da valva mitral; com raras exceções, a lesão consiste em estenose com ou sem insuficiência, e raramente insuficiência pura. Quando se associa insuficiência mitral pura com disfunção da valva aórtica, a etiologia da valvopatia mitral é, usualmente, reumática. Quando não se associa a essa disfunção a etiologia não é, necessariamente, reumática ^{54,84,114}.

A fase crônica da valvopatia reumática caracteriza-se pelas deformidades valvares. O aparelho mitral está, usualmente, severamente afetado por fibrose dos folhetos, fusão das

comissuras e fibrose das cordas com obliteração dos espaços intercordais, transformando-se numa estrutura rígida em forma de funil ^{11,19,54,100}. As alterações são particulares para cada caso; em alguns, há fusão das comissuras e cordas com estenose como manifestação clínica dominante e, em outros, há retração dos folhetos, tendo insuficiência da valva como consequência. O crescimento de vasos sangüíneos nos folhetos não é diagnóstico de origem reumática ¹¹.

A valvopatia mitral reumática clínica está usualmente associada a um átrio esquerdo aumentado e os maiores se observam na insuficiência. O endocárdio se apresenta rugoso, as calcificações são comuns, e a valva deformada mostra calcificações distróficas-de preferência nas comissuras-especialmente na pósteromedial. Estes depósitos de cálcio podem invadir o anel valvar mitral e o miocárdio adjacente, predominantemente no lado ventricular. Ocasionalmente, porém, podem invadir a superfície atrial, e a trombose aderente a essas calcificações expostas pode dar origem a tromboembolismo ¹¹. O átrio esquerdo dilatado pode apresentar trombose mural, e os vasos venosos pulmonares estão usualmente preservados. A trombose da aurícula existe quase em presença de fibrilação atrial e o tromboembolismo se torna uma séria complicação. A hipertrofia ventricular direita é uma consequência comum, principalmente na estenose mitral pura.

As alterações na valva aórtica são similares as daquelas da valva mitral. A patologia é dominada por fibrose e fusão excêntrica das comissuras, com calcificação de grau importante nos casos de mais longa evolução e pode ter uma apa-

rência macroscópica similar com a chamada **estenose aórtica calcificada isolada**¹¹.

A valva tricúspide está envolvida quase sempre em associação com lesões das valvas mitral e aórtica, mostrando fibrose dos folhetos e fusão das comissuras de forma similar às lesões reumáticas da valva mitral, embora a fusão das cordas não seja importante, e a calcificação seja excepcional. As manifestações de insuficiência são mais freqüentes do que as de estenose. A valva tricúspide está comprometida em aproximadamente 10% dos pacientes com cardiopatia reumática. A associação de um ventrículo direito hipertrofiado e dilatado secundariamente à lesão valvar do lado esquerdo pode encobrir a lesão anatômica da valva¹⁰⁰.

O envolvimento anatômico da valva pulmonar é o mais raro de todos, e no caso de acontecer a estenose ocorre mais freqüentemente do que a regurgitação. As alterações patológicas são similares às da valva aórtica.

Manifestações Hematológicas de valvopatia reumática:

Tem sido relatada a anemia hemolítica cardíaca, decorrente de lesões valvares e a destruição de plaquetas com fibrose e trombose resultante^{97,100}.

LESÕES EXTRACARDÍACAS

Pele. Na pele a lesão é constituída pelo **nódulo subcutâneo**, semelhante ao NA. Uma zona central de necrose fibrinóide é rodeada por histiócitos e fibroblastos, com linfócitos

e leucócitos polimorfonucleares ao redor dos pequenos vasos, sem corresponder a um nódulo de Aschoff verdadeiro, porque não possuem as células características.

Articulações. Ocorrem edemas das estruturas articulares e periarticulares, sem erosão da superfície articular ou formação de *pannus*. A membrana sinovial está hiperemiada e coberta de exsudato fibrinoso. Histologicamente encontra-se edema importante, ingurgitação e dilatação de vasos sanguíneos, com infiltrados difusos e focais de linfócitos e leucócitos polimorfonucleares, inicialmente, com aparecimento posterior de lesões fibrinóides focais com granulomas histiocíticos, sem que existam células de Anitschkow ou de Aschoff. Estas lesões regredem sem deixar seqüelas. Excepcionalmente, porém, em alguns pacientes com cardiopatia reumática pode-se desenvolver uma forma rara de artrite crônica e deformante conhecida como *reumatismo de Jaccoud* ¹²⁰, como consequência dos surtos repetidos de FR. Essa artrite é caracterizada por desvio cubital dos dedos da mão e hiperextensão das articulações proximais interfalângicas, não associado à destruição óssea, e que parece ser produzido pela fibrose das estruturas periarticulares. As alterações que ocorrem nos tendões extensores são similares às encontradas nas cordas tendinosas (encurtamento e espessamento). As articulações sacroilíacas e da coluna dorsolombar não estão comprometidas. Também é possível a ocorrência de contraturas semelhantes às de *DUPUYTREN*, em alguns casos de FR aguda, em que não existe aderência da pele às estruturas subcutâneas, e devido a envolvimento da aponeurose do músculo palmar longo, pelo nódulo reumático ¹²⁰.

Cérebro. Em relação à coréia, não tem sido possível correlacionar manifestações clínicas com alterações patológicas, e os nódulos de Aschoff não são encontrados neste órgão ¹⁰⁰. As lesões não são peculiares, e consistem em arterite, infiltrados perivasculares de células redondas, degeneração celular, trombose e proliferação celular nas meninges, córtex cerebral e corpos estriados ¹⁹. O processo corresponde à **meningoencefalite reumática**, muito rara e grave ³¹.

Pulmão. Observa-se a **pneumonite reumática** em pacientes agônicos e com cardite severa na fase aguda. O pulmão possui uma consistência peculiar de borracha. Podem aparecer nódulos de Aschoff nos tabiques fibrosos, infiltração intersticial de células grandes-freqüentemente multinucleadas- ou áreas de necrose focal aguda. Em muitos dos casos fatais existe uma pleuresia-no começo seca e depois com derrame - com metaplasia do mesotélio e inflamação subpleural ¹⁹.

Rim. Os rins reagem de forma diferente na FR e na glomerulonefrite (GMN) aguda ⁵¹, e as lesões podem ser diferenciadas com estudos imunopatológicos e de microscopia eletrônica ^{21,51}. Na FR existe boa correlação entre a clínica (hematúria e proteinúria) e as alterações renais observadas na microscopia óptica em pacientes submetidos à biópsia renal percutânea. Esses pacientes apresentam algum grau de glomerulonefrite, que varia de leve para severa. Os tipos de lesões observadas são: GMN focal, GMN difusa leve, GMN severa, GMN mesangioproliferativa e nefrite intersticial severa. Esta última provavelmente secundária a uma reação de hipersensibilidade a algum antígeno estreptocócico ^{48,51}.

A associação de FR e GMN pós-estreptocócica é vista raramente, pois ambas as condições têm mecanismos imunopatológicos diferentes ²¹. Uma possível explicação para a sua ocorrência poderia ser que uma infecção na garganta com uma cepa estreptocócica causadora de FR-e que se isola também em pacientes com GMN (do tipo M-41, por exemplo) - pode desencadear ambas as respostas num hospedeiro suscetível, com uma das doenças clinicamente dominando. Isso, porém, é incomum, porque geralmente a infecção com cepas nefritogênicas exclui infecções com cepas reumatogênicas ⁹⁹.

As lesões da GMN pós-estreptocócica na microscopia óptica consistem em proliferação mesangial e endocapilar difusa, de grau variável, com infiltrado polimorfonuclear. Na microscopia eletrônica se observam depósitos eletrodensos, localizados entre a membrana basal e o epitélio, espalhados, chamados de *corcovas (humps)* subepiteliais ^{48,51}. Com os estudos de imunofluorescência se demonstra o depósito de IgG e C3.

Em todos os casos relatados de co-existência de GMN aguda e FR, a FR se manifesta inicialmente, seguida da GMN ^{21,48}; KWONG relatou um caso em que a FR foi precedida por GMN ⁶⁵. Foram constatadas lesões valvares somente em dois casos, quando estas doenças estiveram associadas ^{21,65}.

CAPÍTULO II
MATERIAL E MÉTODOS

Foi feito um levantamento no arquivo do Serviço de Anatomia Patológica do HC da UFPR, no período de 1968 a 1987, de todos aqueles pacientes cujas valvas cardíacas foram excisadas cirurgicamente sob indicação de substituição valvar e que se encontravam classificadas como correspondendo à **moléstia reumática (febre reumática)** ou à **esclerose**, obtendo-se um total de 250 casos. Foram revisados os prontuários que correspondiam a estes pacientes, levando-se em conta os seguintes dados: idade no momento da cirurgia, sexo, critérios de Jones modificados e revisados existentes durante o período arbitrário de três meses antes da data da cirurgia, tempo de início e a progressão dos sintomas cardíacos antes da intervenção cirúrgica. Procurava-se, especificamente, ortopnéia, dispnéia paroxística noturna, episódios de hemoptise, fadiga progressiva, edema de membros inferiores e ascite ou anasarca.

Os pacientes foram classificados em três grupos principais: o grupo I compunha-se daqueles doentes que apresentaram progressão contínua dos sintomas cardíacos, com evidência de redução progressiva da reserva cardíaca, durante 18 meses ou menos antes da cirurgia. O grupo II era formado de pacientes que manifestaram piora progressiva e contínua dos sintomas cardíacos e evidência de diminuição da reserva cardíaca durante um período maior de 18 meses antes da cirurgia. Do grupo III faziam parte os pacientes que também tinham cardiopatia reumática severa, mas que não apresentaram deterioração evidente de sua condição cardíaca durante os dois anos prévios à cirurgia.

Os pacientes que mostraram deterioração antes da cirurgia (grupos I e II) foram, posteriormente, divididos em

subgrupos "a" e "b", dependendo do grau da sintomatologia. Os que tiveram deterioração marcada, bem documentada, foram classificados no subgrupo "a", enquanto aqueles com deterioração menos marcada e, às vezes, de difícil avaliação foram classificados no subgrupo "b". Estas subdivisões fizeram um total de 5 grupos clínicos (Ia, Ib, IIa, IIb, e III). A classificação dos pacientes foi feita desconhecendo os resultados da análise anátomo-patológica.

CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA O DIAGNÓSTICO DA FR: O diagnóstico de FR aguda foi feito com base nos critérios de Jones, tal como descritos na Tabela 1, à página 15 deste trabalho.

Com relação aos dados de anatomia patológica, foram revisados os laudos que continham a descrição macroscópica dos espécimens cirúrgicos, levantando-se:

a) em aurícula, nos casos em que foi feita a biópsia trans-operatória: ausência de endocárdio liso e transparente;

b) ao nível de folhetos das valvas cardíacas: número de válvulas existentes na valva aórtica, presença de espessamento, encurtamento, calcificação e fusão de comissuras, para todas as valvas;

c) ao nível de cordoalhas das valvas: presença de espessamento, encurtamento, calcificação e fusão;

d) ao nível de músculo papilar: ausência de endocárdio liso e transparente.

Para a parte correspondente à microscopia foram revisadas as respectivas lâminas coradas com a técnica de hematoxilina-eosina para todos os casos, e tricrômico de Masson, quando necessário. As valvas extensamente calcificadas haviam sido submetidas a processo de descalcificação. A revisão foi feita com microscópio óptico, conjuntamente com o médico patologista orientador deste trabalho, ignorando-se os dados clínicos e de laboratório referentes aos pacientes. Procurou-se o seguinte:

a) Inflamação - nódulo de Aschoff e tipos de infiltrado celular existentes (linfócitos, histiócitos, eosinófilos, mastócitos, plasmócitos e fibroblastos). Ao nível de epicárdio, miocárdio e endocárdio nas biópsias de aurícula, e ao nível de folhetos, cordoalhas e músculo papilar, nas valvas cardíacas.

b) Alterações histopatológicas - neoformação vascular, fibrose, alteração mixóide e calcificação, ao nível de folhetos das valvas; fibrose ao nível de cordoalhas; fibrose e hipertrofia no músculo papilar. Ao nível de aurícula: fibrose no epicárdio, fibrose e hipertrofia no miocárdio, fibrose e trombos no endocárdio.

Em todos aqueles casos em que foi considerado relevante e oportuno, levantou-se também a presença de outros achados.

CRITÉRIOS PATOLÓGICOS PARA O DIAGNÓSTICO DE FR: O diagnóstico patológico foi determinado somente pela presença de nódulos de Aschoff, segundo as características

apresentadas na Tabela 2. As alterações macroscópicas, a inflamação não específica e as alterações histopatológicas, descritas anteriormente, embora sugestivas, não foram consideradas evidência suficiente de um processo reumático ativo, por não serem próprias de FR^{4,67}. Também pelas mesmas razões não foi considerada a presença de verrugas fibrinóides, embora a literatura as descreva como indicadoras de atividade reumática (porém inespecífica)⁹⁰.

Após a revisão do material de anatomia patológica, dos dados fornecidos pela clínica e dos exames complementares (radiológico, eletrocardiograma, ecocardiograma modo "M" e cateterismo cardíaco), foram selecionados 133 casos. Foram excluídos: a) paciente com valvopatia de etiologia que certamente não era reumática (12 casos); b) todos os que apresentaram intercorrências como endocardite bacteriana (2 casos); c) pacientes com valvopatia aórtica isolada (68 casos); d) pacientes com dados clínicos (6 casos) ou anátomo-patológicos (7 casos) decididamente incompletos que invalidavam seu aproveitamento no estudo. Houve ainda 22 casos em que não foi possível achar o prontuário.

Tabela 2. O nódulo de Aschoff (na fase granulomatosa: características histológicas)

-
1. Forma redonda ou ovóide.
 2. Localizado somente no endocárdio ou em regiões peri-vasculares.
 3. Consiste de uma variedade de células arranjadas em várias fileiras paralelas.
 - A. **Histiócito cardíaco** (miócito ou célula de Anitschkow, célula reticular miocárdica) o seu citoplasma é levemente basofílico (hematoxilina-eosina) e seu núcleo claramente excêntrico, vesicular e ovóide. Sua cromatina está arranjada em traços com aparência de lagarta - um traço representa o corpo e os outros traços suas pernas (a área que rodeia a cromatina é clara). Ao corte transversal, o traço de cromatina mostra-se como uma mácula escura rodeada por uma área clara-chamado olho de coruja. Estas células podem ter dois ou três nucléolos colocados no centro e sobrepostos. Pelo menos uma ou duas, mas frequentemente mais destas células multinucleadas encontram-se presentes.
 - B. **Linfócitos:** poucos.
 - C. **Leucócitos polimorfonucleares:** ocasionais.
 - D. **Mastócitos:** raros.
 4. Focos de degeneração ou necrose fibrinóide, ou ambas, estão presentes entre as células e na sua periferia.
-

Adaptado de SAPHIR⁹² e de VIRMANI & ROBERTS¹¹⁰.

TESTES ESTATÍSTICOS EMPREGADOS:

Teste de hipótese para diferença entre duas proporções: para o total de pacientes em cada sexo, para a presença ou ausência de FR clínica e patológica, e para as diferentes localizações do nódulo de Aschoff dentro das valvas cardíacas, com nível de significância $p < 0,05$.

Teste de qui-quadrado: para a ocorrência do nódulo de Aschoff nos diferentes grupos clínicos, classificados segundo a duração e severidade da deterioração cardíaca pré-operatória, com nível de significância $p < 0,05$.

Levantamento das proporções das alterações macro e microscópicas das biópsias de aurícula e das valvas cardíacas.

CAPÍTULO III

RESULTADOS

PRESENÇA DE FR: CLÍNICA E PATOLÓGICA.

A Tabela 3 mostra a distribuição por idade, em décadas, para ambos os sexos: 57 homens e 76 mulheres (a diferença entre os dois grupos é estatisticamente significativa com $p = 0,01$). Observa-se que foi na quinta década que esta predominância ocorreu (de 18:3). Para as outras décadas, a distribuição por sexo foi praticamente a mesma. A idade mínima foi de 9 anos e a máxima de 67 anos.

Tabela 3. Distribuição, por idade e sexo, de 133 pacientes submetidos à troca valvar por cardiopatia reumática.

IDADE	S E X O	
	M (%)	F (%)
1 - 10	2 (1,5)	2 (1,5)
11 - 20	17 (12,8)	17 (12,8)
21 - 30	15 (11,3)	16 (12)
31 - 40	14 (10,5)	17 (12,8)
41 - 50	3 (2,3)	18 (13,5)
51 - 60	5 (3,8)	5 (3,8)
61 - 70	1 (0,7)	1 (0,7)
TOTAL	57 (42,9)	76 (57,1)

Fonte: Arquivo Geral do HC-UFPR.

Somente 2 dos 133 pacientes (1,5%) tiveram critérios de Jones (um critério maior + dois critérios menores + evidência de infecção estreptocócica prévia) para o diagnóstico de FR no trimestre que precedeu à cirurgia. Entretanto, houve nódulo de Aschoff em 24 pacientes-que apresentam 18% do total-e estas diferenças mostraram-se estatisticamente significativas. Estes resultados são apresentados nas Tabelas 4 e 5.

TABELA 4. Distribuição das manifestações clínica e patológica de FR

Manifestação da doença	CLÍNICA *	PATOLÓGICA (NA)**
Presença	2 (1,5%)	24 (18%)
Ausência	131 (98,5%)	109 (82%)
TOTAL	133 (100%)	133 (100%)

* FR Segundo critérios de Jones revisados e modificados (OMS 1988).

** Nódulo de Aschoff.

FONTE: Arquivo Geral do HC-UFPR.

TABELA 5. Diferenças entre as proporções das manifestações clínica e patológica de FR

Manifestação da doença	CLÍNICA	PATOLÓGICA	z	p
	(%)	(%)		
Presença	1,5	18,0	-4,53'	0,0001
Ausência	98,5	82,0	4,53'	0,0001

FONTE: Arquivo Geral do HC-UFPR.

Tentou-se determinar o comportamento dos critérios clínicos e laboratoriais usados no diagnóstico de FR nos pacientes com NA e naqueles sem NA (vide Tabela 6). Dos 2 casos que preencheram plenamente os critérios de Jones, um apresentou cardite e o outro poliartrite, como manifestações maiores. Ambos os pacientes apresentavam nódulos de Aschoff. Conseguiu-se estabelecer o antecedente de FR prévia ou a presença de cardiopatia reumática pré-existente, em 17 pacientes no grupo

com NA e em 73 pacientes no grupo sem NA, sendo as proporções muito semelhantes (70,8 e 67%, respectivamente). A febre manifestou-se em 2 casos no grupo com NA, que correspondem aos 2 pacientes com FR clínica. Não houve febre nos casos sem NA. As proporções de velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, PCR positiva e ASO elevada foram maiores no grupo de pacientes com NA. Não ocorreram com a leucocitose e nem com o P-R prolongado em que as proporções foram similares nos 2 grupos. Devido à grande diferença entre o número de casos dos 2 grupos de pacientes, estes resultados devem ser considerados com reserva.

TABELA 6. Ocorrência de critérios clínicos e laboratoriais de FR e sua distribuição nos pacientes com e sem nódulo de Aschoff.

CRITÉRIO CLÍNICO OU LABORATORIAL	PACIENTES COM NÓDULO DE ASCHOFF (n = 24)	PACIENTES SEM NÓDULO DE ASCHOFF (n = 109)
CARDITE	1 (4,2%)	---
POLIARTRITE	1 (4,2%)	---
FR PRÉVIA OU CPR	17 (70,8%)	73 (67%)
ARTRALGIA	1 (4,2%)	1 (0,9%)
FEBRE	2 (8,3%)	---
VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO	9 (37,5%)	30 (27,5%)
PCR	4 (16,7%)	8 (7,3%)
LEUCOCITOSE	3 (12,5%)	15 (13,7%)
PR PROLONGADO	1 (4,2%)	5 (4,6%)
ASO	4 (16,7%)	4 (3,7%)

FONTE: Arquivo Geral e Arquivo de Anatomia Patológica do HC-UFPR.

Os resultados da Tabela 7 dizem respeito à presença de NA nas valvas cardíacas excisadas em relação a duração e severidade da deterioração cardíaca pré-operatória. Os grupos mais significativos na comparação foram o grupo III (daqueles pacientes com condição cardíaca clinicamente estável) e os grupos Ia e IIa (os daqueles pacientes com progressão contínua e marcada dos sintomas cardíacos antes da data da cirurgia). Deve-se notar que os nódulos de Aschoff foram encontrados em 4% dos pacientes do grupo III, em 30,8% dos pacientes que tiveram progressão marcada dos sintomas cardíacos antes da intervenção cirúrgica (grupos Ia e IIa unificados) e em 32% daqueles com progressão marcada com início somente 18 meses (ou menos) antes da cirurgia (grupo Ia). Isto está representado no Gráfico 1.

A média de idade dos pacientes nos cinco grupos clínicos foi calculada e os pacientes do grupo Ia apresentaram a menor (27 ± 12 anos). Não foi possível demonstrar diferenças significativas entre as médias de idade dos diferentes grupos, devido as variações muito grandes entre o número de casos. A Tabela 8 apresenta a distribuição de NA nas diferentes décadas da vida, observando-se as maiores proporções na primeira e segunda décadas (75 e 21%). Deve-se ressaltar que, dos 10 pacientes da sexta década, 3 casos (30%) apresentaram NA. A partir da sétima década, não houve nenhum paciente com NA.

TABELA 7. Presença de NA em valvas cardíacas em relação à duração e severidade de deterioração cardíaca pré-operatória.

GRUPO CLÍNICO BASEADO NA PROGRESSÃO DOS SINTOMAS ANTES DA CIRURGIA.			NÓDULOS DE ASCHOFF		MÉDIA DA IDADE DOS PACIENTES NO GRUPO
			Nº com nódulos*	%	
Grupo	Duração da progressão	Severidade da progressão	Nº no grupo		
Ia	18 meses ou menos	Marcado Definido	$\frac{16+}{50}$	32	27 ± 12
Ib	18 meses ou menos	Mínimo Mal definido	$\frac{2}{15}$	13,3	34 ± 16
IIa	Mais de 18 meses	Marcado Definido	$\frac{4}{15}$	26,6	35 ± 15
IIb	Mais de 18 meses	Mínimo Mal definido	$\frac{0}{4}$	0	35 ± 15
III	Sem progressão dos sintomas durante pelo menos 2 anos.		$\frac{2}{49}$	4	32 ± 12
TOTAL			$\frac{24}{133}$	18	

* O numerador representa o número de pacientes com presença de nódulo de Aschoff; o denominador o número de pacientes no grupo.

+ 2 casos com FR clínica.

Grupo Ia + IIa comparados com os Grupos Ib+IIb+III	$\chi^2 = 13,22$	$p = 0,0001$	G.L.=1
Grupo Ia + IIa comparados com o Grupo III	$\chi^2 = 12,78$	$p = 0,0001$	G.L.=1
Grupo Ia comparado com o Grupo III	$\chi^2 = 12,97$	$p = 0,0001$	G.L.=1

χ^2 Teste do qui-quadrado
G.L.= Grau de liberdade

FONTE: Arquivo Geral e Arquivo do Serviço de Anatomia Patológica do HC-UFPR.

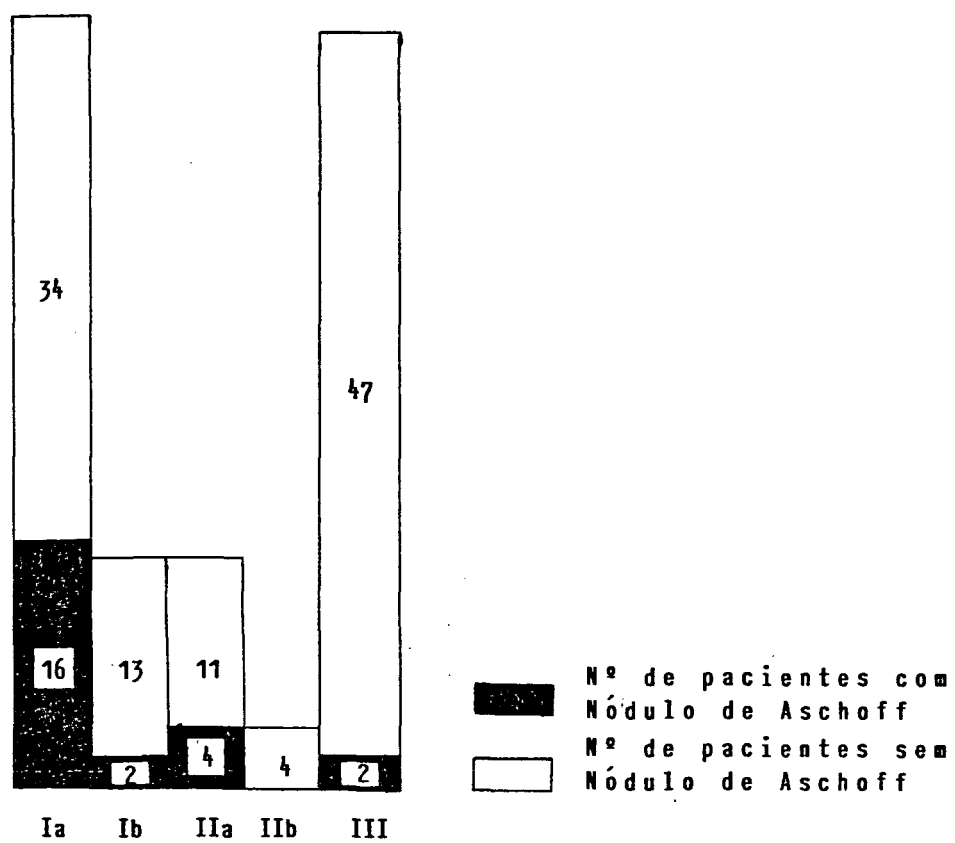


Gráfico 1 - Grupos Clínicos

TABELA 8. Distribuição do NA por idade.

IDADE	PACIENTES	NA (%)
1 - 10	4	3 (75)
11 - 20	34	7 (21)
21 - 30	31	5 (16)
31 - 40	31	3 (10)
41 - 50	21	3 (14)
51 - 60	10	3 (30)
61 - 70	2	---
TOTAL	133	24 (18)

FONTE: Arquivo Geral e Arquivo do Serviço de Anatomia Patológica do HC-UFPR.

ALTERAÇÕES ANÁTOMO-PATOLÓGICAS:

Foram analisadas um total de 18 biópsias de aurícula, 114 valvas mitrais, 44 aórticas e 3 tricúspides.

a) **Patologia macroscópica:** Na Tabela 9 são apresentadas as alterações macroscópicas ao nível de endocárdio nas biópsias de aurícula. O endocárdio foi descrito como liso em 12 casos e como não liso em 1. Em 5 casos não estava descrito. Descreveu-se como transparente em 10 casos, como não transparente em 1, e em 7 não se encontrava descrito.

TABELA 9. Características macroscópicas em 18 biópsias de aurícula. .

ENDOCÁRDIO			DE	AURÍCULA		
L	I	S	O	T R A N S P A R E N T E		
SIM	NÃO	NÃO DESCRITO		SIM	NÃO	NÃO DESCRITO
12 (66,7%)	1 (5,5%)	5 (27,8%)		10 (55,5%)	1 (5,5%)	7 (38,9%)

FONTE: Arquivo Serviço de Anatomia Patológica HC-UFPR.

Nas Tabelas 10, 11 e 12 são apresentadas as alterações macroscópicas nas **valvas cardíacas**, indicando-se o número de casos em que essa informação não estava consignada (para cada alteração). Na **mitral**, as lesões mais frequentes - em ordem decrescente - foram: ao nível de folhetos - espessamento (93,8%), fusão de comissuras (64%), encurtamento e calcificação (47,4% cada). Nas cordoalhas, descreveu-se espessamento em 83,3% dos casos, fusão em 78,9% e encurtamento em 59,6%, sendo a calcificação pouco frequente (5,3%). No músculo papilar não estava descrito se o endocárdio era liso ou não em 67 casos (58,8%); foi descrito como liso em 30 casos (26,3%) em 11 casos o fragmento de músculo papilar da valva não estava presente e em 6 casos (5,3%) não era liso. Similarmente, não se descreveu o endocárdio do músculo papilar como transparente ou não em 61 casos (53,5%), descreveu-se como transparente em 31 casos (27,2%), como não transparente em 11 casos (9,6%) e em 11 casos o fragmento do músculo papilar não vinha incluso.

TABELA 10. Características macroscópicas ao nível de folhetos em 114 valvas mitrais*, 3 tricúspides e 44 aórticas**.

V Á L V A	A L T E R A Ç Ã O M A C R O S C Ó P I C A											
	ESPESSAMENTO			ENCURTAMENTO			CALCIFICAÇÃO			FUSÃO DE COMISSURAS		
	PRESENTE	AUSENTE	NÃO DESCRITO	PRESENTE	AUSENTE	NÃO DESCRITO	PRESENTE	AUSENTE	NÃO DESCRITO	PRESENTE	AUSENTE	NÃO DESCRITO
MITRAL	107 (93,8%)	3 (2,6%)	3 (2,6%)	54 (47,4%)	56 (49,1%)	3 (2,6%)	54 (47,4%)	57 (50%)	2 (1,7%)	73 (64%)	37 (32,5%)	3 (2,6%)
TRICÚSPIDE	1 (33,3%)	---	2 (66,7%)	1 (33,3%)	---	2 (66,7%)	---	1 (33,3%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	---	2 (66,7%)
A Ó R T I C A	38 (86,4%)	2 (4,5%)	4 (9,1%)	18 (40,9%)	22 (50%)	4 (9,1%)	27 (61,4%)	13 (29,5%)	4 (9,1%)	8 (18,2%)	32 (72,7%)	4 (9,1%)
	NÚMERO DE VÁLVULAS											
	3	2	Não descrito									
	26 (59%)	1 (2,3%)	17 (38,6%)									

* 1 caso (0,9%) sem o fragmento de folheto

** Em 2 dos casos com coexistência de ulcerações.

FONTE: Arquivo Serviço de Anatomia Patológica HC-UFPR.

TABELA 11. Características macroscópicas ao nível de cordoalhas em 114 valvas mitrais* e 3 tricúspides.

V A L V A	A L T E R A Ç Ã O M A C R O S C Ó P I C A											
	ESPESSAMENTO			ENCURTAMENTO			CALCIFICAÇÃO			FUSÃO		
	PRESENTE	AUSENTE	NÃO DESCRITO	PRESENTE	AUSENTE	NÃO DESCRITO	PRESENTE	AUSENTE	NÃO DESCRITO	PRESENTE	AUSENTE	NÃO DESCRITO
MITRAL	95 (83,3%)	12 (10,5%)	5 (4,4%)	68 (59,6%)	39 (34,2%)	5 (4,4%)	6 (5,3%)	102 (89,4%)	4 (3,5%)	90 (78,9%)	16 (14%)	6 (5,3%)
TRICÚS- PIDE	1 (33,3%)	---	2 (66,7%)	1 (33,3%)	---	2 (66,7%)	---	1 (33,3%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	---	2 (66,7%)

* 2 casos (1,8%) sem o fragmento de cordoalha.

FONTE: Arquivo Serviço de Anatomia Patológica HC-UFPR.

TABELA 12. Características macroscópicas ao nível de músculo papilar em 114 valvas mitrais* e 3 tricúspides.

V Á L V A	E N D O C Á R D I O					
	L I S O			T R A N S P A R E N T E		
	SIM	NÃO	NÃO DES- CRITO	SIM	NÃO	NÃO DES- CRITO
MITRAL	30 (26,3%)	6 (5,3%)	67 (58,8%)	31 (27,2%)	11 (9,6%)	61 (53,5%)
TRICÚSPIDE	---	---	3 (100%)	---	---	3 (100%)

* 11 casos (9,6%) sem o fragmento de músculo papilar.

FONTE: Arquivo Serviço de Anatomia Patológica HC-UFPR.

Na valva aórtica não se descreveu o número de válvulas em 17 casos (38,6%)-de um total de 44 espécimes-, descreveram-se 3 válvulas em 26 casos (59%) e somente em 1 caso foram descritas duas válvulas. As lesões descritas no folheto, em ordem decrescente, foram: espessamento (86,4%), calcificação (61,4%), encurtamento (40,9%) e fusão de comissuras (18,2%). Em 2 casos a coexistência de ulcerações estava relatada em laudos.

Na valva tricúspide não se descreveu a condição dos folhetos em 2 casos. Um caso foi descrito com espessamento, encurtamento, calcificação e fusão de comissuras. Ao nível de cordoalhas não se descreveu a condição em 2 casos, e em 1 caso descreveu-se apresentando espessamento, encurtamento e fusão sem calcificação destas estruturas. Não foi descrita a condição do endocárdio do músculo papilar em nenhum dos casos.

b) Patologia microscópica: Na Tabela 13 são mostradas, detalhadamente, as alterações microscópicas observadas nas **biópsias de aurícula**, resultando interessante o fato de não ser comprovada a presença de NA em nenhum dos exemplares. O tipo celular inflamatório predominante era constituído de linfócitos e histiócitos, principalmente no epicárdio. Houve escassa presença de fibroblastos e de fibrose nas três camadas, e o miocárdio estava hipertrofiado em 14 casos (77,8%). Havia trombos no endocárdio em apenas um dos casos.

As alterações microscópicas das valvas cardíacas são apresentadas nas Tabelas 14 e 15. Na **valva mitral**, observaram-se NA em 10 casos (8,7%) nos folhetos, em 7 casos (6%) nas cordoalhas e em 15 casos (13,2%) no músculo papilar. O infiltrado inflamatório foi constituído principalmente de linfócitos, plasmócitos e de histiócitos, ao nível de folhetos, cordoalhas e, em proporção menor, no músculo papilar (mesmo considerando os 20 casos em que o fragmento deste não se encontrava no bloco). Observou-se presença de fibroblastos em quase todos os casos, nos folhetos e nas cordoalhas, e em quase 50% deles no músculo papilar. Houve neutrófilos em 6 casos nos folhetos, 4 casos nas cordoalhas e 1 caso no músculo papilar. Houve 1 caso com presença de lipófagos nos folhetos. As alterações histopatológicas observadas no folheto da valva mitral foram, em ordem decrescente, fibrose (98,2%), neoformação vascular (84,2%), **calcificação** (55,2%) e alteração mixóide (36,2%). Três casos apresentaram ulceração, 2 trombose e 1 fibrina. A fibrose esteve presente em quase todos os casos ao nível de cordoalhas e na metade deles no músculo papilar. Havia hiper-

TABELA 13. Características microscópicas em 18 biópsias de aurícula*

E P I C Á R D I O						M I O C Á R D I O						E N D O C Á R D I O						
I N F L A M A Ç Ã O					FIBROSE	I N F L A M A Ç Ã O					FIBROSE	HIPERTROFIA	I N F L A M A Ç Ã O					TROMBOS
ASCHOFF	LINFÓCITOS	HISTIÓCITOS	PLASMÓCITOS	FIBROBLASTOS		ASCHOFF	LINFÓCITOS	HISTIÓCITOS	PLASMÓCITOS	FIBROBLASTOS			ASCHOFF	LINFÓCITOS	HISTIÓCITOS	PLASMÓCITOS	FIBROBLASTOS	
---	7 (38,9%)	2 (11,1%)	1 (5,5%)	3 (16,7%)	2 (11,1%)	---	3 (16,7%)	2 (11,1%)	1 (5,5%)	1 (5,5%)	1 (5,5%)	14 (77,8%)	---	1 (5,5%)	1 (5,5%)	1 (5,5%)	1 (5,5%)	1 (5,5%)

* 1 caso sem a lâmina.

FONTE: Arquivo Serviço de Anatomia Patológica HC-UFPR.

TABELA 14. Características microscópicas nos folhetos de 114 valvas mitrais*, 3 tricúspides* e 44 aórticas*.

F O L H E T O S																
V A L V A	I N F L A M A Ç Ã O									NEOFORMAÇÃO VASCULAR	FIBROSE	ALTERAÇÃO MIXÓIDE	CALCIFICAÇÃO	ULCERAÇÃO	TROMBOSE	FIBRINA
	ASCHOFF	LINFÓCITOS	HISTIOCITOS	EOSINÓFILOS	MASTÓCITOS	PLASMÓCITOS	FIBROBLASTOS	NEUTRÓFILOS	LIPÓFAGOS							
MITRAL	10 (8,7%)	108 (94,7%)	48 (42,1%)	11 (9,6%)	6 (5,3%)	80 (70,2%)	112 (98,2%)	6 (5,3%)	1 (0,9%)	96 (84,2%)	112 (98,2%)	41 (36%)	63 (55,2%)	3 (2,6%)	2 (1,8%)	1 (0,9%)
TRICÚS- PÍDE	---	2 (66,7%)	1 (33,3%)	---	---	2 (66,7%)	2 (66,7%)	---	---	2 (66,7%)	2 (66,7%)	---	----	---	----	---
AÓRTICA	4 (9%)	40 (90,9%)	11 (25%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	27 (61,4%)	43 (97,7%)	1 (2,3%)	---	(65,9%)	43 (97,7%)	23 (52,3%)	28 (63,6%)	3 (6,5%)	1 (2,3%)	---

* 1 caso sem a lâmina.

FONTE: Arquivo Serviço de Anatomia Patológica HC-UFPR.

TABELA 15. Características microscópicas nas cordoalhas e músculo papilar de 114 valvas mitrais* e 3 tricúspides**.

C O R D O A L H A S									M Ú S C U L O P A P I L A R											
V A L V A	I N F L A M A Ç Ã O							FIBROSE	I N F L A M A Ç Ã O							FIBROSE	HIPERTROFIA	LISE		
	ASCHOFF	LINFÓCITOS	HISTIÓCITOS	EOSINÓFILOS	MASTÓCITOS	PLASMÓCITOS	FIBROBLASTOS		NEUTRÓFILOS	ASCHOFF	LINFÓCITOS	HISTIÓCITOS	EOSINÓFILOS	MASTÓCITOS	PLASMÓCITOS				FIBROBLASTOS	NEUTRÓFILOS
MITRAL	7 (6%)	102 (89,5%)	42 (36,8%)	9 (7,9%)	6 (5,3%)	70 (61,4%)	110 (96,5%)	4 (3,4%)	111 (97,4%)	15 (13,2%)	31 (27,2%)	18 (15,8%)	4 (3,5%)	1 (0,9%)	24 (21%)	54 (47,4%)	1 (0,9%)	61 (53,5%)	81 (71%)	1 (0,9%)
TRICÚS- PIDE	2 --- (66,7%)	---	---	---	---	2 (66,7%)	2 (66,7%)	2 (66,7%)	2 (66,7%)	1 --- (33,3%)	---	---	---	---	2 (66,7%)	---	2 (66,7%)	2 (66,7%)	---	

* 2 casos sem o fragmento da cordoalha e 20 casos sem o fragmento do músculo papilar.

** 1 caso sem a lâmina.

FONTE: Arquivo Serviço de Anatomia Patológica HC-UFRP.

trofia do músculo papilar em 71% dos casos e em 1 caso comprovou-se a presença de lise em suas fibras.

Na **valva aórtica** observaram-se 4 casos (9%) com NA. O infiltrado inflamatório foi representado principalmente por linfócitos, plasmócitos e histiócitos, e houve também presença de fibroblastos em quase todos os casos. A fibrose foi proeminente (97,7%), seguida de neoformação vascular - se bem que numa proporção menor do que a valva mitral -, e mais da metade dos casos apresentou calcificação e alteração mixóide. Houve 3 casos com ulceração e 1 com trombose.

Na **valva tricúspide** não se verificou presença de NA nos 2 casos em que foi realizado o exame histológico. Observaram-se, porém, linfócitos, plasmócitos, histiócitos e fibroblastos nos folhetos, e as alterações histopatológicas encontradas foram neoformação vascular e fibrose. Nos 2 casos, ao nível de cordoalhas, observaram-se linfócitos, plasmócitos, fibroblastos, neutrófilos e fibrose. Já o músculo papilar apresentou 1 caso com linfócitos, 2 com fibroblastos e 2 com fibrose e hipertrofia.

Na Tabela 16 apresenta-se uma sinopse da frequência do NA nas diferentes localizações nos 24 casos em que se comprovou sua presença. A análise estatística do teste Z para diferença de proporções mostrou diferença significativa somente entre o músculo papilar e as cordoalhas da valva mitral, com $Z = 1,704$ e $p = 0,04$, não existindo diferença significativa entre os folhetos das valvas.

**TABELA 16 - Frequência do nódulo de Aschoff de 24 pacientes,
nas diferentes localizações em 114 valvas mitrais
e em 44 valvas aórticas.**

L O C A L I Z A Ç Ã O		Nº
Valva Aórtica	Folheto	4
	Folheto	10
Valva Mitral	Cordoalha	7
	Músculo Papilar	15

FONTE: Arquivo Serviço de Anatomia Patológica

HC - UFPR.

CAPÍTULO IV
DISCUSSÃO

Chama a atenção o reduzido número de casos no levantamento inicial de pacientes com valvas cardíacas e biópsias de aurícula obtidas cirurgicamente, registrado no arquivo do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Ao procurar a possível explicação para este fato ²⁸, constatou-se que, durante o período estudado (1968 a 1987), foram realizadas 869 cirurgias valvares, sendo 243 correspondentes à comissurotomias mitrais (obviamente, as valvas não são enviadas para estudo patológico, nestes casos) e 43 casos correspondentes à correção de defeitos congênitos, revisões ou retrocas de próteses valvares. Dos 583 casos restantes, encontravam-se registrados 250 e o material de 333 casos não foi mandado para análise anátomo-patológica. A Disciplina de CTCV - Cirurgia Torácica e Cardiovascular - deste hospital considera de pouco valor a biópsia de aurícula no esclarecimento da etiologia reumática.

Houve predomínio do sexo feminino sobre o sexo masculino, no total da população estudada, estatisticamente significativo. A diferença entre os sexos deu-se, praticamente, apenas na quinta década da vida. Sendo a etiologia da valvopatia-segundo os critérios de seleção- muito provavelmente reumática, tal diferença poderia ser explicada considerando-se o fato de que houve 114 valvas mitrais operadas nos 133 pacientes que participaram no estudo. Geralmente, relata-se na literatura ^{4,19} que a afecção da valva mitral é mais freqüente na mulher, especialmente nos casos de estenose mitral ²⁰. Encontra-se pacientes com manifestações clínicas iniciais na quarta década da vida, e pacientes com manifesta-

ções clinicamente importantes (dispnéia aos mínimos esforços, ortopnéia, dispnéia paroxística noturna, hemoptise) na quinta década da vida⁸¹.

Após análise dos dados clínicos e dos exames complementares dos pacientes em observação, foram obtidos 14 casos (10,5%) com estenose mitral pura, 5 casos (3,8%) com insuficiência mitral pura e 33 casos (24,8%) com dupla lesão mitral. Verificaram-se, ainda, 63 casos (47,4%) com diferentes associações de valvopatias mitrais e aórticas, principalmente do tipo estenose. O restante correspondeu a valvopatias tricúspides associadas ou secundárias a lesões mitrais e/ou aórticas (13,5%). Nas séries de necrópsia destaca-se a tendência a superdiagnosticar os casos plurivalvares desde o ponto de vista clínico, principalmente na existência de afecção tricúspide, quando coteja-se com a corroboração anatômica⁹¹. ROBERTS E VIRMANI encontraram em seu estudo⁸⁵ comprometimento da valva mitral em todos os casos de cardiopatia reumática. É importante mencionar, também, que nas descrições da macroscopia das valvas do presente levantamento não foi possível conhecer qual era o tipo de valvopatia existente.

Existe unanimidade, na literatura mundial, dos relatos da discrepância existente entre as manifestações clínicas e patológicas de FR, tanto nos trabalhos que só consideram evidência decididamente reumática - critérios de Jones e nódulo de Aschoff^{13,110}, como naqueles que são menos rigorosos e além desses dados de certeza, consideram também a evidência que sugere atividade reumática (sintomas e sinais clínicos, alterações laboratoriais da fase aguda ou do eletrocardiograma, ca-

racterísticas macroscópicas, presença de alterações microscópicas como verrugas fibrinóides, fibrose, neoformação vascular e inflamação não específica)^{4,26,35,67,90,91,107,112}. Os dados desses trabalhos não são absolutamente homogêneos, pois alguns correspondem a estudos de biópsias de aurícula esquerda obtidas no momento de comissurotomia ou outros tipos de cirurgia da valva mitral, outros a estudos das valvas cardíacas excisadas no momento da cirurgia e outros a séries de necrópsia.

No presente estudo houve 2 casos (1,5%) com critérios de Jones preenchidos adequadamente para o diagnóstico de FR (os dois com NA), e 24 casos (18%) com presença de NA nas suas valvas cardíacas. Foram encontrados, nestes casos, NA em 15 de 94 músculos papilares (16%) - Tabelas 14 e 15. Nenhum caso apresentou NA nas biópsias de aurícula. No trabalho de VIRMANI¹¹⁰, em 481 pacientes submetidos a diferentes cirurgias da valva mitral houve 1 caso com quadro clínico compatível com FR aguda. Foi constatada a presença de NA em 21% de 191 aurículas, em 2% de 273 músculos papilares e em 6% (1 caso) de 17 pacientes com aurícula e músculo papilar excisados. VIRMANI fez também, neste mesmo trabalho, uma revisão de 18 diferentes estudos publicados entre 1951 e 1974, somando 1740 pacientes submetidos à comissurotomia mitral, com frequência de NA nas biópsias de aurícula que variaram entre 19 e 74% (média de 38%).

No estudo de BERNAL et al.¹³, dentre 673 pacientes com cardiopatia reumática "inativa" submetidos à comissurotomia ou à troca da valva mitral, 8 casos tinham critérios

de Jones para o diagnóstico de FR e 17 casos (2,5%) tiveram NA -11 estavam na valva e 6 na aurícula.

SALINAS et al.⁹⁰ selecionaram um total de 120 pacientes consecutivos com valvopatias isoladas (60 mitrais e 60 aórticas). Houve 16 pacientes (26,7%) com FR clínica (utilizando critérios de Jones modificados e revisados) e 7 pacientes (11,7%) com NA no grupo de valvas mitrais. Havia NA em 7 de 45 músculos papilares (15,5%) e em 2 casos foram encontrados nos folhetos. No grupo de valvas aórticas houve 11 casos (18,3%) com FR clínica-nenhum deles com NA. Estes autores separaram e compararam também dados clínicos e patológicos inespecíficos entre os dois grupos, observados numa proporção maior em pacientes aórticos.

Muito interessantes e significativos são os resultados obtidos por THOMAS et al.¹⁰⁷ em uma comparação de um grupo de 40 biópsias de aurícula esquerda - provenientes de pacientes submetidos à comissurotomia mitral e que não apresentavam evidência clínica ou laboratorial de "atividade" recente-com o material de necrópsia proveniente de 40 pacientes que morreram de FR fulminante-todos com sopros significativos e insuficiência cardíaca. Houve NA em 72% dos casos no endocárdio e em 5% no miocárdio das aurículas dos pacientes com FR fulminante. Nos casos das biópsias cirúrgicas houve NA em 55% no endocárdio e em 5% no miocárdio. As outras alterações histológicas encontradas nas aurículas dos 2 grupos foram idênticas, e as lesões da aurícula dos casos fatais de FR correlacionam-se bem com as lesões de outras partes do coração-se bem que os achados negativos das aurículas correlacionaram-se mal com

com o resto do coração (em 8 de 11 casos não se encontraram NA nas aurículas, que foram evidentes nos cortes de rotina das necrópsias). TEDESCHI et al.¹⁰⁶ obtiveram resultados parecidos ao comparar as alterações histopatológicas encontradas no coração de 22 pacientes que foram a óbito pouco depois de serem submetidos à cirurgia da valva mitral. As aurículas destes pacientes haviam sido avaliadas através de biópsia, não existindo NA em nenhum dos casos, tanto no exame das aurículas como dos corações.

Torna-se evidente que o NA é observado mais frequentemente em pacientes com estenose mitral, ao relacionar sua presença ao tipo de valvopatia existente⁸⁵. Verificou-se que, dos 24 pacientes com NA da nossa série, 7 (29%) apresentavam estenose mitral, 4(16,7%) dupla lesão mitral com predomínio da estenose, e 9 (37,5%) dupla lesão mitral associada a valvopatias aórticas. Os 4 restantes corresponderam à insuficiência mitral pura ou em associação com outras lesões. Na cardiopatia reumática 25% dos pacientes apresentam estenose mitral, e 40% estenose e insuficiência mitral associadas²⁰.

Depois de comparar-se a ocorrência de critérios clínicos e laboratoriais de FR em pacientes com e sem NA (Tabela 6) e apesar da diferença tão grande no número de casos entre os 2 grupos, é interessante notar que não houve manifestação de critérios maiores no grupo de pacientes sem NA. Por outro lado, o antecedente de FR prévia ou de cardiopatia reumática encontrava-se presente nos dois grupos, em torno de 70% dos casos. No adulto, em cerca de 50% das lesões valvares, um episódio de

febre reumática ou seus equivalentes não pode ser reconhecido⁸⁹. Nestes casos, a ocorrência de surtos sub-clínicos é muito provável ou a lesão resulta de valvite, possivelmente não reumática. Houve febre nos 2 casos com FR clínica que apresentaram NA e no grupo sem NA a febre não se manifestou. Comparativamente, as alterações da fase aguda (VHS e PCR) e a evidência de infecção estreptocócica anterior (ASO elevada) apresentaram proporções maiores no grupo com NA. Na maioria dos estudos, os pacientes relatam-se isentos de atividade clínica ou laboratorial pré-operatoriamente^{4,26,35,101,110}, encontrando-se correlação entre NA e VHS elevada somente no trabalho de TEDESCHI e WAGNER¹¹².

No presente trabalho, apesar de o NA ter sido observado em uma proporção menor (18%), e localizado ao nível das valvas cardíacas, foram obtidos resultados similares aos de DALLDORF e MURPHY³³. Dos pacientes que experimentaram progressão contínua e marcada dos sintomas cardíacos 18 meses ou menos antes da cirurgia (vide Tabela 7), 32% tinham NA comparados com 4% dos pacientes com sintomas cardíacos severos que permaneceram estagnados durante pelo menos 2 anos antes da intervenção cirúrgica. Os resultados obtidos por DALLDORF e MURPHY foram 95 e 38%, respectivamente. Estes dados sugerem fortemente que os nódulos de Aschoff, em si mesmos, são indicativos de cardiopatia reumática ativa. Também é expressivo o fato de haver maior frequência de NA nos pacientes mais jovens e de haver pacientes com esta manifestação apenas até a sexta década de vida (Tabelas 7 e 8). Resultados semelhantes

(presença de NA em relação inversa a idade do paciente) foram observados por outros autores^{26,38,67,85,112}, o que parece corresponder a história natural da doença reumática. Observam-se lesões ativas com menor frequência, de acordo com a diminuição da repetição das recorrências, com o aumento da idade²⁶, e conforme o tempo cada vez maior entre as recorrências¹⁷.

O trabalho realizado por ROTHSCILD et al⁸⁶ é especialmente ilustrador e conciliador dos dados apresentados anteriormente. Eles analisaram 161 necrópsias praticadas em pacientes que foram a óbito com evidência de cardiopatia reumática, passada ou presente, correlacionando insuficiência cardíaca, importância das lesões valvares e presença de miocardite reumática. Verificou-se que 138 pacientes morreram em insuficiência cardíaca severa e em 106 deles, havia NA, estando a idade da maioria dos pacientes dentro das primeiras cinco décadas da vida. Determinaram que a ocorrência de insuficiência cardíaca estava relacionada à miocardite reumática ativa (presença de NA), e não ao grau da lesão valvar. Por outro lado, nos indivíduos pertencentes à quarta e quinta décadas, havia um comprometimento importante das valvas cardíacas e NA em 2 e 1 casos, respectivamente. A participação no quadro fatal de outras doenças como aterosclerose, pneumopatias, coronariopatias, cardiopatia hipertensiva e embolias começava a ser maior a partir destas décadas.

O estudo de THOMAS et al.¹⁰⁷, em pacientes que morreram por FR fulminante, evidenciou também a relação entre insuficiência cardíaca congestiva e presença de NA. No estudo de TARANTA et al.¹⁰³ de 40 pacientes com FR crônica, 21 apresentaram insuficiência cardíaca. Mais tarde, foram a óbito 13

pacientes e se descreveram NA em somente uma das 11 necrópsias efetuadas. Outros estudos^{17,27,46,70} frisam a importância da cardiomegalia-a expressão clínica mais confiável da miocardite reumática-no referente a severidade da insuficiência cardíaca (quanto maior a dilatação, maior o grau de insuficiência cardíaca) e o prognóstico, com mortalidade de 80% em 20 anos. Nos casos de insuficiência cardíaca crônica, LENEL⁶⁷ observou fibrose miocárdica extensa como achado mais constante que as deformidades valvares severas.

Como o NA não é observado necessariamente em todos os casos que cursaram com cardiomegalia e insuficiência cardíaca, destaca-se a importância que pode desempenhar a miocardite intersticial que acompanha o processo na produção dos sintomas-muitas vezes maior que o próprio NA²⁰. DEGRAFF e LINGG verificaram em seu trabalho⁴⁰ que a lesão valvar, em si, não fornece informações úteis referentes ao prognóstico, desde que o intervalo de tempo percorrido do surto reumático inicial até o início dos sintomas de insuficiência cardíaca e a duração subsequente da vida foram basicamente similares, independentemente da valva ou número de valvas comprometidas.

Alterações anátomo-patológicas. O endocárdio das biópsias de aurícula apresentou-se alterado apenas em 1 dos casos em que foi relatada esta característica macroscópica. Chama a atenção a ausência de NA nas aurículas em todos os casos analisados neste trabalho, pois já vimos que a literatura registra sua ocorrência em torno de 38%¹¹⁰. SALINAS MADRIGAL et al. também não encontraram NA em 20 aurículas examina-

das ⁹⁰.

A alteração histopatológica mais observada nas aurículas dos pacientes de nosso estudo, foi a hipertrofia do miocárdio, com escassa presença de infiltrado inflamatório mononuclear e de fibrose, indicando mais uma sobrecarga hemodinâmica do que um processo inflamatório agudo ou cicatrizaral.

Todas as alterações macroscópicas relatadas nas valvas dos pacientes aqui analisados não são exclusivas da cardiopatia reumática, embora sejam muito úteis na orientação do diagnóstico patológico ^{54,90,91,94}. Todas são consequência da resolução da valvite e da fibrose superimposta induzida pela turbulência ⁹⁴. As valvas aórticas apresentaram 3 válvulas na maioria daquelas em que esta característica foi descrita, o que é um elemento adicional a nos auxiliar na determinação da etiologia reumática (vide página 45).

Já foi comentada anteriormente a frequência e localização do NA nas diferentes estruturas cardíacas. É necessário acrescentar que, no presente estudo, parece não haver predileção na distribuição do NA entre as valvas mitral e aórtica, ainda que na valva mitral o NA tenha sido observado com frequência significativamente maior no músculo papilar -em relação às cordoalhas e não aos folhetos (Tabela 16). No músculo papilar os NA foram tanto endocárdicos como perivasculares em sua localização, ou ambos.

Chama a atenção o elevado número de casos que apresentaram infiltrado inflamatório inespecífico em suas valvas cardíacas, especialmente de linfócitos, plasmócitos e histiócitos, junto de fibrose e neoformação vascular (Tabelas 14

e 15). Estas três alterações em combinação constituem o que SALINAS et al. denominaram de **etiologia provavelmente reumática** em sua classificação histopatológica, baseada em conceitos tradicionalmente aceitos em Patologia ⁹⁰ e que não se correlacionaram bem com a clínica.

Também foi significativa a presença de fibroblastos, especialmente ao nível de folhetos, em coexistência com fibrose na maioria dos casos, o que sugere um processo continuado de restauração tissular, provocado pela atividade reumática em si ou por fatores mecânicos sobre as valvas ⁵⁶. A este respeito vale a pena mencionar, novamente, a associação encontrada por ASSIS et al. ⁷ entre inflamação, calcificação e depósito de amilóide, em combinação às áreas de fibrose reparadora. Houve calcificação em torno de 60% das valvas de nossos pacientes, e não foi feita pesquisa de amilóide por estar fora dos objetivos deste trabalho.

Observou-se alteração mixóide em 36% das valvas mitrais e em 52,3% das aórticas. Esta alteração é uma lesão não específica da FR ⁹², que pode corresponder também a fenômenos hemodinâmicos ⁹¹. O músculo papilar apresentou hipertrofia em 71% das valvas mitrais e em duas das três valvas tricúspides. As outras alterações histopatológicas foram pouco importantes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS: Importância da profilaxia secundária anti-estreptocócica .

A cardiopatia reumática corresponde a um processo caracterizado por períodos alternados de remissão e exacer-

bação. Muitos dos episódios de atividade reumática não produzem as manifestações clínicas classicamente consideradas como características de um ataque de FR ³³. Sendo possível a presença prolongada de reação inflamatória abaixo do nível de avaliação clínica e laboratorial ^{26,35}, supõe-se que esta inflamação crônica no coração seja órgão limitada ¹³.

De um grupo de pacientes sem sinais clínicos de envolvimento cardíaco no primeiro surto da doença, 26% tiveram cardite nas recorrências subseqüentes, no estudo de KUTINER e MAYER ⁶⁴, embora as recorrências tendam a ser miméticas ⁶⁸. As recorrências da FR acontecerão, aproximadamente, em um de cinco pacientes durante os primeiros 5 anos, em um de dez durante os cinco anos seguintes, em um de vinte durante o terceiro intervalo de cinco anos e muito menos freqüentemente num último período de cinco anos ¹⁷. Teoricamente, a suscetibilidade para a FR é perene, podendo haver novo ataque agudo sempre que houver nova infecção por um estreptococo reumatogênico b-hemolítico do grupo A, com agravamento ulterior das lesões valvares e do comprometimento miocárdico, com expressão clínica ou sem ela ¹. Torna-se necessário, então, manter a quimioprofilaxia permanentemente em todo paciente que teve um ataque agudo de FR e/ou que tenha cardiopatia reumática estabelecida. A este respeito devem seguir-se as normas recomendadas pela *American Heart Association* ^{32,96} revisadas e comentadas em outros trabalhos ^{37,118}.

CONCLUSÕES

1. A quase totalidade dos 133 pacientes estudados (98,5%) submetidos a troca valvar por cardiopatia reumática severa não apresentavam FR clinicamente diagnosticada usando critérios de Jones durante os três meses que precederam à cirurgia. Somente 2 casos preencheram os critérios.

2. Observou-se nódulo de Aschoff nas valvas cardíacas de 24 casos (18%). Esta lesão reflete a presença de FR de maneira mais eficaz que os critérios clínicos. Assim, a atividade reumática costuma ser subclínica ou de difícil reconhecimento no decorrer da cardiopatia reumática.

3. Apesar de não estar presente em todos os casos, o nódulo de Aschoff parece associar-se melhor com insuficiência cardíaca congestiva do que com os critérios clínicos classicamente aceitos de FR.

4. Podendo ser a insuficiência cardíaca congestiva atribuída à presença de miocardite num significativo número de pacientes, o NA corresponde a atividade orgão limitada, com poucas manifestações de atividade geral no organismo.

5. A presença de NA teve relação inversa à idade dos pacientes, manifestando-se principalmente nas primeiras décadas da vida, com diminuição progressiva até a sexta década, o que parece corresponder a história natural da doença reumática.

6. As outras alterações microscópicas observa-
das nas valvas cardíacas indicaram uma etiologia *provavelmente*
reumática na maioria dos casos .

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. ACHUTTI, A. Febre reumática. In: MACRUZ, Radi, SNITCOWSKI, Rachel. **Cardiologia pediátrica**. São Paulo.: Sarvier, 1983. p.608-615.
02. _____. Estado atual da epidemiologia da febre reumática nas Américas. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (46.: 1990 : Curitiba).
03. AGARWAL, B.L. Rheumatic heart disease unabated in developing countries. **Lancet**, London, v.2, n. 8252, p.910-911, Oct. 1981.
04. AGUIRRE, J.L.; OREA, A.; LARRAZA, H.; GARCIA, M.L.; RUIZ, A. . Actividad reumática en pacientes sometidos a sustitución de válvulas cardíacas. **Arch.Inst.Cardiol.Méx.**, México, v.58, n.3, p. 215-218, mayo/jun. 1988.
05. ANNEGERS, J.F.; PILLMAN, N.L.; WEIDMAN, W.H.; KURLAND, L.T. Rheumatic fever in Rochester, Minnesota, 1935-1978. **Mayo Clin.Proc.**, Rochester MN, v.57, n.11-12, p. 753-757, Dec. 1982.
06. ASCHOFF, L. The rheumatic nodules in the heart. **Ann.Rheum. Dis.**, London, v.1, n.3, p. 161-166, 1939.
07. ASSIS, R.V.; GRINBERG, M.; LOPES, E.A.; DÉCOURT, L.V.; CORBETT, C.E.; PILEGGI, F.; JATENE, A.D. Amiloidose e inflamação em valvas mitrais calcificadas de pacientes reumáticos crônicos. **Arq.Bras.Cardiol.**, São Paulo, v.51, n.6, p. 433-436, dez. 1988.
08. ATRA, E.; POLLAK, D.F. Diagnósticos errôneos de febre reumática. **Rev.Bras.Reumatol.**, Campinas, v. 27, n. 5, p. 167-174, set./out. 1987.
09. AYOUB, E.M. The search for host determinants of susceptibility to rheumatic fever :the missing link. **Circulation**, Dallas, v. 69, n. 1, p. 197-201, Jan. 1984.

10. BASTOS, W.; SPELLING, P.F. Febre reumática. B-Quadro clínico - critérios de Jones. **Pediatr. mod.**, São Paulo, v. 20, n. 8, p. 407-414, set. 1985.
11. BECKER, A.E.; ANDERSON, R.H. **Cardiac pathology** : an integrated text and colour atlas. London : Gower Medical, 1983. p. 4.2-4.7.
12. BEN-DOV, I; BERRY, E. Acute rheumatic fever in adults over the age of 45 years : an analysis of 23 patients together with a review of the literature. **Sem.Arthritis Rheum.**, New York, v. 10, n. 2, p. 100-110, Nov. 1980.
13. BERNAL, E.; MAAS, M.; OSORNIO, A.; REYES, P.A. Actividad reumática y disociación clínico-patológica. Parámetros clínicos y patológicos en la cardiopatía reumática. **Arch. Inst.Cardiol.Méx.**, México, v. 57, n. 1, p. 41-44, ene./feb. 1987.
14. BISNO, A.L. The rise and fall of rheumatic fever. **JAMA**, Chicago, v. 254, n. 4, p. 538-541, July 1985.
15. BISNO, A.L.; PEARCE, I.A.; WALL, H.P.; MOODY, M.D.; STOLLERMAN, G.H. Contrasting epidemiology of acute rheumatic fever and acute glomerulonephritis. Nature of the antecedent streptococcal infection. **N.Engl.J.Med.**, Boston, v. 283, n. 11, p. 561-565, Sept. 1970.
16. BLACHER, C.; ZIELINSKY, P.; LEÃES, P.E.; TORRES NETTO, E.; RODRIGUES, R. Doença reumática ativa. Estudo prospectivo. **Arq.Bras.Cardiol.**, São Paulo, v. 39, n. 6, p. 373-375, dez. 1982.
17. BLAND, E.F. Declining severity of rheumatic fever. **N.Engl. J.Med.**, Boston, v. 262, n. 12, p. 597-599, Mar. 1960.
18. BLAND, E.F.; JONES, T.D. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. A twenty year report on 1000 patients followed since childhood. **Circulation**, Dallas, v.4, n. 6, p. 836-843, Dec. 1951.

19. BOYD, W. **Tratado de patología :estructura y función en las enfermedades.** 3.ed. Buenos Aires : El Ateneo, 1968. 1414 p.
20. BRAUNWALD, E. Valvular heart disease. In: _____. **Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine.** 3.ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1988. p. 1023-1092.
21. CASTILLEJOS, G.; PADILLA , L.; LERMA, A.; GONZÁLES, S.; REYES, P.A. Coincidence of acute rheumatic fever and acute post estreptococcal glomerulonephritis. **J.Rheumatol.**, Toronto, v. 12, n. 3, p. 587-589, June 1985.
22. CHANDY, K.G.; JOHN, T.J.; CHERIAN, G. Coxsackieviruses and chronic valvular heart disease. **Am.Heart J.**, St. Louis, v. 100, n. 4, p. 578-580, Oct. 1980.
23. CHOPRA, P. Origin of Aschoff nodule. An ultraestructural, light microscopic and histochemical evaluation. **Jpn. Heart J.**, Tokyo, v. 26, n. 2, p. 227-234, Mar. 1985.
24. _____. Application of scanning electron microscopy in the characterization of Aschoff nodules in rheumatic heart disease. **Jpn. Heart J.**, Tokyo, v. 26, n.4, p. 531-538, July 1985.
25. CHOPRA, P.; DAS TANDOM, H.; RAIZADA, V.; GOPINATH, N.; BUTLER, C.; WILIAMS, R.C. Comparative studies of mitral valves in rheumatic heart disease. **Arch.Intern.Med.**, Chicago, v. 143, n. 4, p. 661-666, Apr. 1983.
26. CLARK, R.M.; ANDERSON, W. Rheumatic activity in auricular appendages removed at mitral valvoplasty. **Am.J.Pathol.**, Philadelphia, v. 31, n. 5, p. 809-815, Sept./Oct. 1955.
27. COHN, A.E.; LINGG, C. The natural history of rheumatic cardiac disease : a statistical study. I. Onset and duration of disease. **JAMA**, Chicago, v. 121, n. 1, p. 112-117, Jan. 1943.

28. COSTA, I.A. (Coordenador da Disciplina de Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná). Entrevista. Curitiba, 27 Set. 1990.
29. COUTO, A.A.; CARNEIRO, R.D. Febre reumática. **Arq.Bras.Med.**, Rio de Janeiro, v. 57, n. 4, p. 163-164, jul./ago. 1983.
30. CUNHA, G.P. Distribuição geográfica : caracteres habituais. In: DÉCOURT, L.V. (Ed.) **Doença reumática : I Encontro sobre medicina preventiva em cardiologia**. São Paulo : Boehringer Ingelheim, 1978, p. 1-31.
31. _____. Febre reumática. In: AZEVEDO, A.C. **Cardiologia**. São Paulo : Sarvier, 1984. p. 75-82.
32. DAJANI, A.S.; BISNO, A.L.; CHUNG, K.J.; DURACK, D.T.; GERBER, M.A.; KAPLAN, E.L.; MILLARD, H.D.; RANDOLPH, M.F.; SHULMAN, S.T.; WATANAKUNAKORN, C. Prevention of rheumatic fever : a statement for health professionals by the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease of the council on cardiovascular disease in the young, the American Heart Association. **Circulation**, Dallas, v. 78, n. 4, p. 1082-1086, Oct. 1988.
33. DALLDORF, F.G.; MURPHY, G.E. Relationship of Aschoff bodies in cardiac atrial appendages to the natural history of rheumatic heart disease. **Am.J.Pathol.**, Philadelphia, v. 37, n. 5, p. 507-519, Nov. 1960.
34. DAVIS, E. Criteria of rheumatic fever. **Lancet**, London, v. 1, n. 7649-7661, p. 1043-1045, May 1970.
35. DÉCOURT, L.V. Aspectos de la cardiopatía reumática apreciados através de biópsias de orejuelas. **Pren.méd.argent.**, Buenos Aires, v. 53, n. 1-8, p. 320-327, 1966.
36. _____. **Doença reumática**. 2. ed. São Paulo : Sarvier, 1972. 208 p.

37. DÉCOURT, L.V. Doença reumática. In: _____. **Medicina preventiva em cardiologia**. São Paulo : Sarvier, 1988. p. 101-117.
38. _____. Amiloidose e inflamação em valvas mitrais calcificadas de pacientes reumáticos crônicos. In: SIMPÓSIO DE ESTUDO E CONTROLE DA FEBRE REUMÁTICA NO BRASIL (1. : 1988: Curitiba).
39. _____. Cardite reumática: uma visão atual. In: REUNIÃO CIENTÍFICA DA SOCIEDADE PARANAENSE DE CARDIOLOGIA (4.: 1989 : Curitiba).
40. DEGRAFF, A.C.; LINGG, C. The course of rheumatic heart disease in adults. II. The influence of the type of valvular lesion on the course of rheumatic heart disease. **Am.Heart J.**, St. Louis, v. 10, p. 478-485, 1935.
41. DENNY, F.W.; WANNAMAKER, L.W.; BRINK, W.R.; RAMMELKAMP, C.H.; CUSTER, E.A. Prevention of rheumatic fever. Treatment of the preceding streptococcic infection. **JAMA**, Chicago, v. 143, n. 2, p. 151-153, May 1950.
42. DOS REIS, G.A.; BARCINSKI, M.A. Role of macrophage-dependent determinant selection in induction phase of streptococcal carditis. **Lancet**, London, v. 2, n. 8198, p. 777-779, Oct. 1980.
43. DOS REIS, G.A.; GASPAR, M.I.; BARCINSKI, M.A. Immune recognition in the streptococcal carditis of mice : the role of macrophages in the generation of heart-reactive lymphocytes. **J.Immunol.**, Baltimore, v. 128, n. 4, p. 1514-1521, Apr. 1982.
44. FEINSTEIN, A.R.; TARANTA, A.; DI MASSA, R. Errors in the diagnosis of acute rheumatic fever. **N.Y.State J. Med.**, New York, v. 60, p. 2835-2848, Sept. 1960.

45. FEINSTEIN, A.R.; SPAGNUOLO, M.; WOOD, H.F.; TARANTA, A.; TURSKY, E.; KLEINBERG, E. Rheumatic fever in children and adolescents. A long-term epidemiologic study of subsequent prophylaxis, streptococcal infections, and clinical sequelae :VI. Clinical features of streptococcal infections and rheumatic recurrences. **Ann.Intern.Med.**, Philadelphia, v. 60, n. 2, pt. 2, p. 68-86, Feb. 1964.
46. FEINSTEIN, A.R.; WOOD, H.F.; SPAGNUOLO, M.; TARANTA, A.; JONAS, S.; KLEINBERG, E.; TURSKY, E. Rheumatic fever in children and adolescents. A long-term epidemiologic study of subsequent prophylaxis, streptococcal infections, and clinical sequelae :VII. Cardiac changes and sequelae. **Ann.Intern.Med.**, Philadelphia, v. 60, n. 2, pt. 2, p. 87-123, Feb. 1964.
47. FEITOSA, S.K. Febre reumática. C- Diagnóstico laboratorial. Erros diagnósticos mais frequentes. **Pediatr. mod.**, São Paulo, v. 20, n. 8, p. 417-418, set. 1985.
48. GIBNEY, R.; REINECK, H.J.; BANNAYAN, G.A.; STEIN, J.H. Renal lesions in acute rheumatic fever. **Ann.Intern.Med.**, Philadelphia, v. 94, n. 3, p. 322-326, Mar. 1981.
49. GOFFIN, Y. Microscopic amyloid deposits in the heart valves: a common local complication of chronic damage and scarring. **J.Clin.Pathol.**, London, v. 33, n. 3, p. 262-268, Mar. 1980.
50. GORDIS, L. The virtual disappearance of rheumatic fever in the United States :lessons in the rise and fall of disease. **Circulation**, Dallas, v. 72, n. 6, p. 1155-1162, Dec. 1985.
51. GRISHMAN, E.; COHEN, S.; SALOMON, M.I.; CHURG, J. Renal lesions in acute rheumatic fever. **Am.J.Pathol.**, Philadelphia, v. 51, n. 6, p. 1045-1053, Dec. 1967.

52. GROSS, L.; EHRLICH, J.C. Studies on the myocardial Aschoff body. I. Descriptive classification of lesions. II. Life cycle, sites of predilection and relation to clinical course of rheumatic fever. **Am.J.Pathol.**, Philadelphia, v.10, p. 467-503, 1934.
53. GROSS, L.; KUGEL, M.A.; EPSTEIN, E.Z. Lesions of the coronary arteries and their branches in rheumatic fever. **Am.J.Pathol.**, Philadelphia, v. 11, p. 253-279, 1935.
54. HANSON, T.P.; EDWARDS, B.S.; EDWARDS, J.E. Pathology of surgically excised mitral valves. **Arch.Pathol.Lab.Med.**, Chicago, v. 109, n. 9, p. 823-828, Sept. 1985.
55. HARVEY, W.P. Silent valvular heart disease. **Cardiovasc. Clin.**, Philadelphia, v. 5, n. 2, p. 77-95, 1973.
56. HIGUCHI, M.L. A cronificação das lesões cardíacas na doença reumática. **Arq.Bras.Cardiol.**, São Paulo, v. 51, n. 6, p. 431-432, dez. 1988.
57. HOULI, J. Febre reumática. **Folha méd.**, Rio de Janeiro, v. 90, n. 6, p. 347-351, jun. 1985.
58. HUDSON, E.B. **Cardiovascular pathology**. London : William Clowes, 1965. v. 1. p. 919-1036.
59. HUSBY, G.; ARORA, R.; WILLIAMS, R.C.; KHAW, B.A.; HABER, E.; BUTLER, C. Immunofluorescence studies of florid rheumatic Aschoff lesions. **Arthritis Rheum.**, Atlanta GA, v. 29, n. 2. p. 207-211, Feb. 1986.
60. INMAN, R.D. Acute rheumatic fever in adults - understanding the disease. **J.Rheumatol.**, Toronto, v. 12, n.2, p. 195-198, Apr. 1985.
61. JONES, T.D. The diagnosis of rheumatic fever. **JAMA**, Chicago, v. 126, n. 8, p. 481-484, Oct. 1944.

62. KAWAKITA, S. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in Japan. **Jpn. Circ. J.**, Kyoto, v. 50, n. 12, p. 1241-1245, Dec. 1986.
63. KHOLY, El ; ROTTA, J.; WANNAMAKER, L.W.; STRASSER, T.; BYTCHENKO, B.; FERREIRA, W.; HOUANG, L.; LIISBERG, E. Recents advances in rheumatic fever control and future prospects : a WHO Memorandum. **Bull.WHO**, Geneva, v. 56, n.6, p. 887-912, Nov./Dec. 1978.
64. KUTTNER, A.G.; MAYER, F.E. Carditis during second attacks of rheumatic fever : its incidence without clinical evidence of cardiac involvement in their initial rheumatic episode. **N.Engl.J.Med.**, Boston, v. 268, n. 23, p. 1259-1261, June 1963.
65. KWONG, Y.L.; CHAN, K.W.; CHAN, M.K. Acute post-estreptococcal glomerulonephritis followed shortly by acute rheumatic fever. **Postgrad.Med.J.**, Oxford, v. 63, n. 737, p. 209-210, Mar. 1987.
66. LAND, M.A.; BISNO, A.L. Acute rheumatic fever: a vanishing disease in suburbia. **JAMA**, Chicago, v. 249, n. 7, p. 895-898, Feb. 1983.
67. LENEL, R.; STRAUSS, J.; SCHLICHTER, J.G. Clinico-pathologic study of rheumatic heart disease. **Acta Cardiol.**, Bruxelles, v. 5, n. 1, p. 41-62, 1950.
68. LEONARD, R.; KASS, N. Rheumatic fever without clinical evidence of carditis. **Amer.J.Dis.Child.**, Chicago, v. 3, n. 1, p. 533-538, May 1966.
69. LUMB, G.; SHCKLETT, R.S. Human cardiac conduction tissue lesions. **Am.J.Pathol.**, Philadelphia, v. 36, n. 4, p. 411-435, Apr. 1960.

70. MAGIDA, M.G.; STREITFELD, F.H. The natural history of rheumatic heart disease in the third, fourth, and fifth decades of life : II. Prognosis with special reference to morbidity. **Circulation**, Dallas, v. 16, n. 5, p. 713-722, Nov. 1957.
71. MARKOWITZ, M. The decline of rheumatic fever : role of medical intervention. **J. Pediatr.**, St. Louis, v. 106, n. 4, p. 545-550, Apr. 1985.
72. MATHUR, K.S.; WAHAL, P.K. Epidemiology of rheumatic heart disease : a study of 29,922 school children. **Indian Heart J.**, Bombay, v. 34, n. 6, p. 367-371, 1982.
73. MOHA, E. La fiebre reumática en Costa Rica. **Rev.méd.Hosp. Nac.Niños**, Costa Rica, v. 20, n. 1, p. 77-86, jun. 1985.
74. OKUNI, M. problems in the clinical application of revised Jones diagnostic criteria for rheumatic fever. **Jpn. Heart J.**, Tokyo, v. 12, n. 5, p. 436-441, Sept. 1971.
75. OLIVEIRA, A. Febre reumática. **JBM**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 4, p. 31-41, out. 1983.
76. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Prevención y control de la fiebre reumática en la comunidad.** Washington, 1980. 62 p. (Publicación científica, n. 399).
77. PADER, E.; ELSTER, S.K. Studies of acute rheumatic fever in the adult : I. Clinical and laboratory manifestations in thirty patients. **Am.J.Med.**, New York, v. 26, n. 3, p.424-441, Mar. 1959.
78. PETERSON, M.D.; ROACH, R.M.; EDWARDS, J.E. Types of aortic stenosis in surgically removed valves. **Arch.Pathol.Lab. Med.**, Chicago, v. 109, n. 9 , p. 829-832, Sept. 1985.
79. POMERANCE, A. Pathogenesis of aortic stenosis and its relation to age. **Br.Heart J.**, London, v. 34, n. 6, p. 569-574, June 1972.

80. RAIZADA, V.; WILLIAMS, R.C.; CHOPRA, P.; GOPINATH, N.; PRAKASH, K.; SHARMA, K.B.; CHERIAN, K.M.; PANDAY, S.; ARORA, R.; NIGAM, M.; ZABRISKIE, J.B.; HUSBY, G. Tissue distribution of lymphocytes in rheumatic heart valves as defined by monoclonal anti-T cell antibodies. **Am.J. Med.**, New York, v. 74, n. 1, p. 90-96, Jan. 1983.

81. RAPAPORT, E. Natural history of aortic and mitral valve disease. **Am.J.Cardiol.**, New York, v. 35, n. 2, p. 221-227, Feb. 1975.

82. REDDY, K.S.; RAO, P.S.; BHATIA, M.L. Immunopathogenesis of rheumatic fever and rheumatic heart disease : current concepts. **Indian J. Pediatr.**, New Delhi, v. 49, n. 401, p. 849-862, 1982.

83. ROBERTS, W.C. Anatomically isolated aortic valvular disease : the case against its beings of rheumatic etiology. **Am.J.Med.**, New York, v. 49, n. 2, p. 151-159, Aug. 1970.

84. _____. Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve. **Am.J.Cardiol.**, New York, v. 51, n. 6, p. 1005-1028, Mar. 1983.

85. ROBERTS, W.C.; VIRMANI, R. Aschoff body at necropsy in valvular heart disease. **Circulation**, Dallas, v. 57, n. 4, p. 803-807, Apr. 1978.

86. ROTHSCHILD, M.A.; KUGEL, M.A.; GROSS, L. Incidence and significance of active infection in cases of rheumatic cardiovascular disease during the various age periods. **Am.Heart J.**, St. Louis, v. 9, n. 1, p. 586-595, Oct. 1933.

87. ROWE, P.C. Possible association of measles virus infection with rheumatic fever. **N.Engl.J.Med.**, Boston, v. 313, n. 9, p. 580-581, Aug. 1985.

88. RUTSTEIN, D.D.; BAUER, W.; DORFMAN, A.; GROSS, R.E.; LICHTY, J.A.; TAUSSIG, H.B.; WHITTEMORE, R.; HAGBERG, K.; PARKER, M.E. Special Committee report: Jones criteria (modified) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. **Circulation**, Dallas, v. 13, n. 4, p. 617-620, Apr. 1956.
89. SAAD, E.A. Lesões valvares adquiridas. In: MACRUZ, RADI; SNITCOWSKI, RACHEL. **Cardiologia pediátrica**. São Paulo: Sarvier, 1983, p. 616-631.
90. SALINAS, L.; FERNÁNDEZ, G.; GUTIÉRREZ, M. Heterogeneidad etiopatogénica de las valvulopatias mitral e aórtica: estudio clínico-patológico. **Arch.Inst.Cardiol.Méx.**, México, v. 48, n. 1, p. 48-61, ene./feb. 1978.
91. SALINAS, L.; FERNÁNDEZ, R.; OSORNIO, A.; OLVERA, E. Reevaluación anatomo patológica de la cardiopatía reumática, con un estudio comparativo de tres décadas y algunas correlaciones anatomo clínicas. **Arch.Inst.Cardiol.Méx.**, México, v. 48, n. 1, p. 99-137, ene./feb. 1978.
92. SAPHIR, O. The Aschoff nodule. **Am.J.Clin.Pathol.**, Philadelphia, v. 31, n. 6, p. 534-539, June 1959.
93. SENITZER, D.; FREIMER, E.H. Autoimmune mechanism in the pathogenesis of rheumatic fever. **Rev.Infect.Dis.**, Chicago, v. 6, n. 6, p. 832-839, Nov./Dec. 1984.
94. SCHOEN, F.J. Surgical pathology of removed natural and prosthetic heart valves. **Human Pathol.**, Philadelphia, v. 18, n. 6, p. 558-567, June 1987.
95. SHULMAN, S.T.; AMREN, D.P.; BISNO, A.L.; DAJANI, A.S.; DURACK, D.T.; PHIL, D.; GERBER, M.A.; KAPLAN, E.L.; MILLARD, H.D.; SANDERS, W.E.; SCHWARTZ, R.H.; WATANAKU-NAKORN, C. Committee report: Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. **Circulation**, Dallas, v. 69, p. 203A-207A, 1984.

96. _____. Prevention of rheumatic fever: a statement for health professional by the Committee on rheumatic fever and infective endocarditis of the council on cardiovascular disease in the young. **Circulation**, Dallas, v. 70, n. 6, p. 1118A-1121A, Dec. 1984.
97. STEELE, P.P.; WEILY, H.S.; DAVIES, H.; GENTON, E. Platelet survival in patients with rheumatic heart disease. **N.Engl. J.Med.**, Boston, v. 290, n. 10, p. 537-539, Mar. 1974.
98. STOLLERMAN, G.H. Factors determining the attack rate of rheumatic fever. **JAMA**, Chicago, v. 177, n. 12, p. 823-828, Sept. 1961.
99. _____. Nephritogenic and rheumatogenic group A streptococci. **J.Infect.Dis.**, Chicago, v. 120, n. 2, p. 258-263, Aug. 1969.
100. _____. Rheumatic and heritable connective tissue diseases of the cardiovascular system. In: BRAUNWALD, EUGENE. **Heart Disease : a textbook of cardiovascular medicine**. 3. ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1988. p. 1706-1733.
101. STOLLERMAN, G.H.; LYNCH, W.F.; DOLAN, M.A.; YOUNG, D.; SCHWEDEL, J.B. Immunologic evidence of streptococcal infection in patients undergoing mitral commissurotomy. **Circulation**, Dallas, v. 15, n. 2, p. 267-276, Feb. 1957.
102. STOLLERMAN, G.H.; MARKOWITZ, M.; TARANTA, A.; WANNAMAKER, L.W.; WHITEMORE, R. Committee report : Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. **Circulation**, Dallas, v. 32, n. 4, p. 664-668, Oct. 1965.
103. TARANTA, A.; SPAGNUOLO, M.; FEINSTEIN, A.R. "Chronic " rheumatic fever. **Ann.Intern.Med.**, New York, v. 56, n. 3, p. 367-388, Mar. 1962.

104. TARANTA, A.; WOOD, H.F.; FEINSTEIN, A.R.; SIMPSON, R.; KLEINBERG, E. Rheumatic fever in children and adolescents. A long-term epidemiologic study of subsequent prophylaxis, streptococcal infections, and clinical sequelae : IV. Relation of the rheumatic fever recurrence rate per streptococcal infection to the titers of streptococcal antibodies. **Ann.Intern.Med.**, New York, v. 60, n. 2, pt. 2, p. 47-57, Feb. 1964.
105. TARANTA, A.; KLEINBERG, E.; FEINSTEIN, A.R.; WOOD, H.F.; TURSKY, E.; SIMPSON, R. Rheumatic fever in children and adolescents. A long-term epidemiologic study of subsequent prophylaxis, streptococcal infections, and clinical sequelae : V. Relation of the rheumatic fever recurrence rate per streptococcal infection to pre-existing clinical features of the patients. **Ann.Intern.Med.**, New York, v. 60, n. 2, pt. 2, p. 58-67, Feb. 1964.
106. TEDESCHI, C.G.; WAGNER, B.M.; PANI, K.C. Studies in rheumatic fever : I. The clinical significance of the Aschoff body based on morphologic observations. **Arch. Pathol.**, Chicago, v. 60, n. 4, p. 408-422, Oct. 1955.
107. THOMAS, W.A.; AVERILL, J.H.; CASTLEMAN, B.; BLAND, E.F. The significance of Aschoff bodies in the left atrial appendage. **N.Engl.J.Med.**, Boston, v. 249, n. 19, p. 761-765, July/Dec. 1953.
108. URSELL, P.C.; ALBALA, A.; FENOGLIO, J.J. Diagnosis of acute rheumatic carditis by endomyocardial biopsy. **Human Pathol.**, Philadelphia, v. 13, n. 7, p. 677-679, July 1982.
109. VEASY, L.G.; WIEDMEIER, S.E.; ORSMOND, G.S.; RUTTENBERG, H.D.; BOUCEK, M.M.; ROTH, S.J.; TAIT, V.F.; THOMPSON, J.A.; DALY, J.A.; KAPLAN, E.L.; HILL, H.R. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. **N.Engl.J.Med.**, Boston, v. 316, n.8, p. 421-427, Feb. 1987.

110. VIRMANI, R.; ROBERTS, W.C. Aschoff bodies in operatively excised atrial appendages and in papillary muscles : frequency and clinical significance. **Circulation**, Dallas, v. 55, n.4, p. 559-563, Apr. 1977.
111. WAGNER, B.M. Studies in rheumatic fever : III. Histochemical reactivity of the Aschoff body. **Ann.N.Y.Acad.Sci.**, New York, v. 86, n.4, p. 875-1132, June 1960.
112. WAGNER, B.M.; TEDESCHI, C.G. Studies in rheumatic fever : II. Origin of cardiac giant cells. **Arch.Pathol.** Chicago, v. 60, n.4, p. 423-430, Oct. 1955.
113. WAGNER, B.M.; SIEW, S. Studies in rheumatic fever : V. Significance of the human Anitschkow cell. **Human Pathol.**, Philadelphia, v. 1, n. 1, p. 45-71, Mar. 1970.
114. WALLER, B.F.; MORROW, A.G.; MARON, B.J.; DEL NEGRO, A.A.; KENT, K.M.; MACGRATH, F.J.; WALLACE, R.B.; MACINTOSH, C.L., ROBERTS, W.C. Etiology of clinically isolated, severe, chronic, pure mitral regurgitation : analysis of 97 patients over 30 years of age having mitral valve replacement. **Am.Heart J.**, St. Louis, v. 104, n. 2, p. 276-288, Aug. 1982.
115. WANNAMAKER, L.W.; RAMMELKAMP, C.H.; DENNY, F.W.; BRINK, W.R.; HOUSER, H.B.; HAHN, E.O. Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. **Am.J.Med.**, New York, v. 10, n.6, p. 673-695, June 1951.
116. WARD, C. Observations on the diagnosis of isolated rheumatic carditis. **Amer.Heart J.**, St. Louis, v. 91, n. 5, p. 545-550, May 1976.

117. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Community control of rheumatic heart disease in developing countries : 1. A major public health problem. **WHO Chron.**, Geneva, v. 34, n. 9, p. 336-345, Sept. 1980.
118. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Rheumatic fever and rheumatic heart disease** : report of a WHO study group. Geneva, 1988. 58 p. (Technical Report Series, n. 764).
119. ZABRISKIE, J.B. Rheumatic fever : the interplay between host, genetics, and microbe. **Circulation**, Dallas, v. 71, n. 6, p. 1076-1086, Jun. 1985.
120. ZVAIFLER, N.J. Chronic postrheumatic-fever (Jaccoud's) arthritis. **N.Engl.N.Med.**, Boston, v. 267, n. 1, p. 10-14, July 1962.